

Darstellung von Katalasemimetika auf der Basis makrozyklischer Eisen(III)-Komplexe

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften im
Fachbereich Chemie der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von

Jörg Baute

geboren am 09.02.1966 in Bochum

Essen 2004

Referent:	Prof. Dr. Dr. h.c. R. Sustmann
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. H. de Groot
Prüfungsvorsitzender:	Prof. Dr. R. Boese
Tag der mündlichen Prüfung:	23.12.2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Mai 1999 bis Juli 2003 im Institut für Organische Chemie der Universität Duisburg-Essen Standort Essen durchgeführt. Mein Dank gilt vor allem

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. R. Sustmann

für die interessante Themenstellung, die mir stets gewährte Unterstützung und wertvollen Ratschläge während der Durchführung dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich

Herrn Prof. Dr. Dr. H. de Groot,

Direktor des Instituts für Physiologische Chemie am Universitätsklinikum Essen für die zahlreichen Diskussionsbeiträge, Anregungen und die Übernahme des Korreferates.

Ich bedanke mich bei allen Mitgliedern des Institutes für Organische Chemie für anregende Diskussionen, Kollegialität und das ausgezeichnete Arbeitsklima. Mein besonderer Dank gilt hierbei Hr. Dr. H.-G. Korth, Hr. W. Sicking, Hr. H. Bandmann, Hr. H. Seifert, Hr. Dr. W. Radunz und Fr. Dr. S. Autzen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Fr. A. Wensing vom Institut für Physiologische Chemie für ihre Hilfestellung und die Durchführung einiger Messungen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Frau Christina bedanken, deren Unterstützung ich nicht hoch genug bewerten kann.

INHALTSVERZEICHNIS:

1	EINLEITUNG	1
1.1	SAUERSTOFF UND REAKTIVE SAUERSTOFFSPEZIES IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN	1
1.2	EISEN IM BIOLOGISCHEN MEDIUM	5
1.2.1	Die Eisenaufnahme	5
1.3	DIE KATALASE	7
1.3.1	Der Katalasezyklus	10
1.3.1.1	<i>Der einfache Katalasezyklus</i>	10
1.3.1.2	<i>Die Erweiterung des Katalasezyklus</i>	11
1.3.1.3	<i>Der Einfluss der NADPH-Protektion auf den Katalasezyklus</i>	12
1.4	BEKANNTE KATALASEMIMETIKA	12
1.4.1	„Freies Eisen“ als Katalasemimetikum	13
1.4.2	Nicht-makrozyklische Eisen-Komplexe als Katalasemimetika	15
1.4.3	Eisen-Porphyrin-Komplexe als Katalasemimetika	16
1.4.4	Makrozyklische Nicht-Porphyrin-Eisen-Komplexe als Katalasemimetika	17
1.5	DARSTELLUNG, NACHWEIS UND REAKTIONEN VON NICHT-HÄM-OXO- EISEN(IV)-KOMPLEXEN	18
1.5.1	Darstellung, Nachweis und Reaktionen verschiedener Porphyrin- Eisen(IV)-Komplexe	19
1.5.2	Darstellung, Nachweis und Reaktionen eines zyklischen Nicht- Porphyrin-Eisen(IV)-Komplexes	24
1.5.3	Darstellung, Nachweis und Reaktionen eines nicht-zyklischen Nicht- Porphyrin-Oxo-Eisen(IV)-Komplexes	26
2	PROBLEMSTELLUNG	29
3	DARSTELLUNG DER LIGANDEN UND METALLKOMPLEXE	30
3.1	SYNTHESE DER MAKROZYKLISCHEN LIGANDEN	30
3.1.1	Darstellung der Ligandenbausteine	33
3.1.1.1	<i>Darstellung der Ligandenbausteine A</i>	33

3.1.1.2	<i>Darstellung des Ligandenbausteins B</i>	37
3.1.2	Ringschlussreaktionen	38
3.1.2.1	<i>Darstellung der Liganden des TAA-Typs</i>	38
3.1.2.2	<i>Darstellung der Liganden des TMTAA-Typs</i>	40
3.2	DARSTELLUNG DER EISEN-KOMPLEXE	44
3.2.1	Syntheseversuche der Eisen(III)Komplexe durch Komplexierung von Eisen(III)-Salzen	45
3.2.2	Synthese und Syntheseversuche der Eisenkomplexe im Zweischrittverfahren	47
4	UNTERSUCHUNG DER LIGANDEN UND KOMPLEXE	50
4.1	VERGLEICHENDE BETRACHTUNG DER DARGESTELLTEN LIGANDEN 8 , 9 , 16 , 17 UND 20	50
4.1.1	Ergebnisse und Diskussion der Strukturvergleiche der Liganden aufgrund berechneter und röntgenographisch ermittelter Strukturen ...	50
4.1.2	Vergleich der verschiedenen Ligandenstrukturen aufgrund gemessener UV/Vis-Absorptionsspektren	53
4.2	CYCLOVOLTAMMETRISCHE UND ESR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN VERSCHIEDENER DARGESTELLTER EISENKOMPLEXE	55
4.2.1	Ergebnisse und Diskussion der cyclovoltammetrischen Untersuchung von Fe-9-I und Fe-16-BF₄	55
4.2.2	Ergebnisse und Diskussion der ESR-Spektroskopischen Untersuchung von Fe-16-BF₄	59
4.3	UNTERSUCHUNGEN DER METALLKOMPLEXE AUF KATALASEMIMETISCHE EIGENSCHAFTEN	61
4.3.1	Ergebnisse und Diskussion zur katalasemimetischen Aktivität der Eisen(III)-Komplexe	62
4.3.1.1	<i>Vergleichende Untersuchung der Sauerstoffausbeute der Komplexe Fe-8-I, Fe-9-I, Fe-16-BF₄ und Fe-16-I</i>	62
4.3.1.2	<i>Kinetische Untersuchungen zur katalasemimetischen Aktivität von Fe-16-BF₄</i>	67
4.4	MECHANISTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR WASSERSTOFFPEROXIDZERSETZUNG VON FE-16-BF₄	74

4.4.1	NMR-Spektroskopische Untersuchung der Reaktion von Fe-16-BF₄ mit Wasserstoffperoxid	74
4.4.2	Ergebnisse und Diskussion ESR-Spektroskopischer Untersuchungen der Reaktion von Fe-16-BF₄ mit Wasserstoffperoxid	78
4.4.3	Ergebnisse und Diskussion von UV/Vis-Spektroskopischen Untersuchungen zum Nachweis reaktiver Oxo-Eisenspezies von Fe-16-BF₄	81
5	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	83
6	AUSBLICK	87
7	EXPERIMENTELLER TEIL	89
7.1	INSTRUMENTELLE ANALYTIK	89
7.2	TROCKNUNG DER LÖSUNGSMITTEL	91
7.3	SYNTHESEN DER LIGANDENBAUSTEINE	93
7.3.1	2,2-Dimethyl-benz-1,3-dioxol (33)	93
7.3.2	1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-benzol (30)	94
7.3.3	2,2-Dimethyl-5-nitro-benz-1,3-dioxol (34)	95
7.3.4	1,2-bis-(2-Methoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol (31)	96
7.3.5	2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-benz-1,3-dioxol (27)	98
7.3.6	1,2-bis-(2-Methoxy-ethoxy)-4,5-dinitro-benzol (24)	99
7.3.7	1,2-bis-(2-Methoxy-ethoxy)-4,5-dinitro-benzol (24) nach Budesinsky	100
7.3.8	4,5-Dinitro-benz-1,2-diol (35)	102
7.3.9	(4,5-Dinitro-1,2-phenylen)-diacetat (26)	103
7.3.10	5,6-Dinitro-2,2-diphenyl-benz-1,3-dioxol (28)	104
7.3.11	1,2-bis-(<i>tert.</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,5-dinitro-benzol (25)	106
7.3.12	2,2-Dimethyl-5,6-diamin-benz-1,3-dioxol (12)	107
7.3.13	1,2-bis-(2-Methoxy-ethoxy)-4,5-diamino-benzol (11)	108
7.3.14	(4,5-Diamino-1,2-phenylen)-diacetat (13)	110
7.3.15	1,2-bis-(<i>tert.</i> -Butyl-dimethyl-silanoxy)-4,5-diaminobenzol (14)	111
7.3.16	5,6-Diamino-2,2-diphenyl-benz-1,3-dioxol (15)	112
7.3.17	Propinal nach Veliev und Guseinov (38)	113
7.3.18	Propinal nach Sauer (38)	114

7.4	SYNTHESE UND SYNTHSEVERSUCHE DER LIGANDEN	116
7.4.1	5,14-Dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (8).....	116
7.4.2	2,2,12,12-Tetramethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]-benzo[b,i]- 1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (16)	117
7.4.3	2,3,11,12-tetra-(2-Methoxy-ethoxy)-5,15-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11- tetraaza[14]annulen (18).....	120
7.4.4	Syntheseversuch von 3,4,12,13-tetra-(tert.but.-Dimethyl-silanoxy)-5,14- dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (22)	122
7.4.5	Syntheseversuch von 3,4,12,13-Tetraacetoxy-1,10-dihydro-dibenzo[b,i]- 1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (23)	123
7.4.6	2,2,12,12-Tetraphenyl-5,15-dihydro-di-[1,3]-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i]- 1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (20)	123
7.4.7	6,8,15,17-Tetramethyl-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14] annulen (9).....	125
7.4.8	2,2,6,8,12,12,16,18-Octamethyl-5,14-dihydro-di-[1,3]-dioxolo-[4',5':4,5] -benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (17)	129
7.4.9	Syntheseversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetra-(2methoxy- ethoxy)-5,15-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (19). 133	
7.4.10	Syntheseversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,2,12,12-tetraphenyl- 5,15-dihydro-di-[1,3]-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i]-1,4,8,11- tetraaza[14]annulen (21).....	134
7.5	SYNTHESEN UND SYNTHSEVERSUCHE DER KOMPLEXE	135
7.5.1	Syntheseversuch von Eisen(III)-2,2,12,12-Tetramethyl-di-[1,3]-dioxolo- [4',5':4,5]benzo[b,i][1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-chlorid (Fe-16-Cl) 135	
7.5.2	Syntheseversuch von Eisen(III)-6,8,15,17-Tetramethyl-dibenzo[b,i]- 5,9,14,18-tetraaza [14]annulen-chlorid (Fe-9-Cl)	136
7.5.3	Eisen(III)-Dibenzo[b,i]-5,9,14,18-tetraaza[14]annulen-Iodid (Fe-8-I).. 137	
7.5.4	Eisen(III)-6,8,15,17-Tetramethyl-dibenzo[b,i]-5,9,14,18-tetraaza [14]annulen-Iodid (Fe-9-I)	139
7.5.5	Eisen(III)-2,2,12,12-Tetramethyl-di-[1,3]-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i] [1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-Iodid (Fe-16-I)	140
7.5.6	Eisen(III)-2,2,12,12-Tetramethyl-5,15-dihydro-di-[1,3]-dioxolo-[4',5':4,5] benzo[b,i] [1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-tetrafluoroborat (Fe-16-BF₄)	142

7.6	SAUERSTOFFMESSUNGEN MIT EINER CLARK-ELEKTRODE	144
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	147

ANHANG

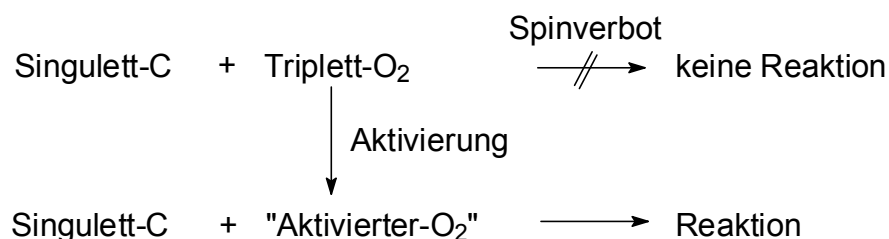
1 EINLEITUNG

Zum Verständnis der Bedeutung und der Schwierigkeiten bei der Darstellung von Katalasemimetika sind die folgenden Erläuterungen von großer Wichtigkeit.

Alle höheren Lebensformen decken ihren für den Lebenserhalt notwendigen Energiebedarf mit Hilfe einer auf Sauerstoff basierenden Atmungskette. In dieser findet die Freisetzung biochemisch nutzbarer Energie durch die mehrstufige Reduktion von molekularem Sauerstoff zu Wasser statt. Dabei werden in den Mitochondrien ca. 1 – 2 % des verbrauchten Sauerstoffs zu sogenannten reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) reduziert^[1]. Zu diesen ROS gehören beispielsweise das Superoxidradikalanion ($O_2^{\cdot-}$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Diese Verbindungen haben neben einer Vielzahl physiologischer Funktionen auch die Eigenschaft, sich unter bestimmten Bedingungen an einer Reihe zellschädigender Prozesse zu beteiligen. Um diese letztgenannten schädigenden Reaktionen zu unterbinden sind im gesunden Organismus eine Anzahl natürlicher Enzyme mit dem Abbau der ROS beschäftigt^[2].

1.1 SAUERSTOFF UND REAKTIVE SAUERSTOFFSPEZIES IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN

Da der molekulare Sauerstoff aufgrund seiner Elektronenverteilung, er liegt im Triplett-Grundzustand vor, verhältnismäßig wenig reaktiv gegenüber Molekülen im Singulett-Grundzustand ist, muss er, um als Reaktionspartner dienen zu können, erst „aktiviert“ werden.



Dieses findet meist innerhalb einer Kaskade verschiedener Reaktionen statt (Abb. 1)^[3].

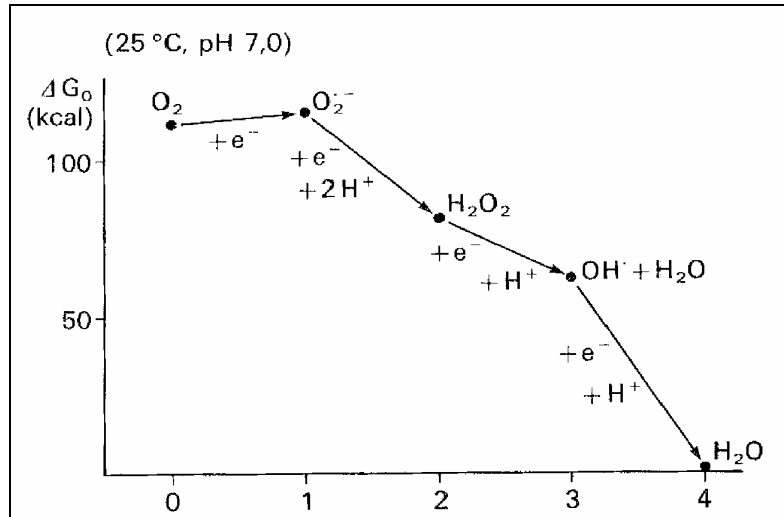


Abb.1: Energetik der Sauerstoffreduktion in Abhängigkeit von den Reduktionsäquivalenten

Dabei ist nur der erste Schritt, die Bildung des Superoxid-Radikalanions $O_2^{\cdot-}$ endergonisch, während die darauffolgenden exergonisch sind. Das bedeutet, dass nach Bildung des Superoxid-Radikalanions alle weiteren Prozesse entweder spontan oder mit dem entsprechenden Reaktionspartner unter Energiefreisetzung stattfinden. So kann das Superoxid-Radikalanion spontan zu Wasserstoffperoxid und Sauerstoff disproportionieren,



oder durch Superoxiddismutase (SOD) gezielt dazu umgesetzt werden. Des Weiteren sind Reaktionen wie Addition an Doppelbindungen und Abstraktion labiler Wasserstoffatome möglich. Die letzten beiden Reaktionen führen letztendlich zu Zellschädigungen.

Das durch SOD gebildete Wasserstoffperoxid kann nun im Rahmen eines Ein-Elektronen-Transfers in das stark oxidierende Hydroxylradikal ($\cdot OH$) überführt werden. Dieser Ein-Elektronen-Transfer findet meist in der Form der Fenton-Reaktion

(Abb. 3) als Teil des Haber-Weiss-Prozesses^[4] mittels „freien“ Eisens statt (Abb. 2). Dieses „freie“ Eisen wird auch als chelatisierbarer Eisenpool bezeichnet, und ist eine direkte Folge des Eisenmetabolismus der Zelle. Dabei handelt es sich um Eisen, das nicht durch Funktionsproteine, sondern durch niedermolekulare Verbindungen wie Adenosintriphosphat (ATP)^[5], Ascorbat oder Citrat^[6] komplexiert ist¹.

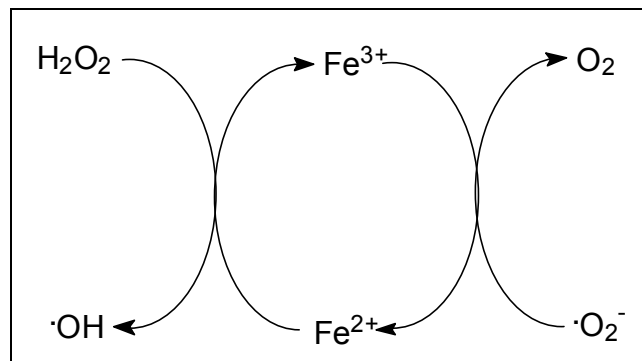


Abb. 2: Der Haber-Weiss-Prozess^[7]

Da das Hydroxylradikal noch sehr viel reaktiver als das Superoxid-Radikalanion ist, ist seine zellschädigende Wirkung um ein Vielfaches größer. In der Zelle wird versucht die Bildung dieser reaktiven Sauerstoffspezies durch Dismutation des Wasserstoffperoxids in Sauerstoff und Wasser mit Hilfe geeigneter Enzyme, wie beispielsweise der Katalase, auf ein physiologisch vertretbares Maß zu reduzieren. Eine vollständige Inhibierung der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies wie dem Superoxid-Radikalanion oder dem Hydroxylradikal ist allerdings nicht ratsam, da es sich bei diesen Verbindungen auch um Signalmoleküle oder Reaktanden für „erwünschte“ Reaktionen handelt.

In Abbildung 3 sind die wichtigsten Reaktionen verschiedener Eisen- und Sauerstoffspezies tabellarisch zusammengefasst.

¹ Kap. 1.2

Reduk- tionsmittel*	Oxidations- mittel	n(e ⁻)**	Reaktion	Beispiel
LFe(II)	O ₂	1	$\text{LFe(II)} + \text{O}_2 \rightarrow \text{LFe(III)} + \text{O}_2^{\bullet-}$	Autoxidation
	O ₂	3	$\text{LFe(II)} + \text{O}_2 \xrightarrow{2\text{H}^+, \text{e}^-} \text{L}^{\bullet\bullet}\text{Fe(IV)=O} + \text{H}_2\text{O}$ \updownarrow LFe(V)=O	Cytochrom P450
	O ₂ ^{•-}	1	$\text{LFe(II)} + \text{O}_2^{\bullet-} \xrightarrow{2\text{H}^+} \text{LFe(III)} + \text{H}_2\text{O}_2$	Fe-SOD (2. Schritt)
	H ₂ O ₂	1	$\text{LFe(II)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{LFe(III)} + \text{HO}^- + \text{HO}^\bullet$	Fenton
	H ₂ O ₂	2	$\text{LFe(II)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{LFe(IV)=O} + \text{H}_2\text{O}$	Fe-EDTA
LFe(III)	H ₂ O ₂	2	$\text{LFe(III)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{L}^{\bullet\bullet}\text{Fe(IV)=O} + \text{H}_2\text{O}$ $\begin{array}{ccc} -\text{H}^+ \downarrow & & +\text{H}^+ \nearrow \\ & \text{Fe(III)-OOH} & \updownarrow \\ & & \text{LFe(V)=O} \end{array}$	Katalase/ Peroxidase
O ₂ ^{•-}	LFe(III)	1	$\text{O}_2^{\bullet-} + \text{LFe(III)} \rightarrow \text{O}_2 + \text{LFe(II)}$	Fe-SOD/Haber- Weiss (1. Schritt)
H ₂ O ₂	L ^{••} Fe(IV)=O	2	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{L}^{\bullet\bullet}\text{Fe(IV)=O} \rightarrow$ $\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 + \text{LFe(III)}$	Katalase
D:	LFe(IV)=O	1	$\text{D} + \text{LFe(IV)=O} \xrightarrow{2\text{H}^+} \text{D} + \text{H}_2\text{O} + \text{LFe(III)}$	Peroxidase
		2	$\text{D} + \text{LFe(IV)=O} \rightarrow \text{DO}^+ + \text{LFe(II)}$	System von Groves
	L ^{••} Fe(IV)=O	1	$\text{D} + \text{L}^{\bullet\bullet}\text{Fe(IV)=O} \rightarrow \text{D}^\bullet + \text{LFe(IV)=O}$	Peroxidase
	LFe(V)=O	2	$\text{D} + \text{LFe(V)=O} \rightarrow \text{DO} + \text{LFe(III)}$	Monooxygenase

(* D = Nukleophil, L = Ligand; ** Anzahl der übertragenen Elektronen)

Abb. 3: Tabellarische Auflistung der Redoxreaktionen verschiedener Eisen- und Sauerstoffspezies^[8].

1.2 EISEN IM BIOLOGISCHEN MEDIUM

Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Eisenverbindungen in wässrigen Medien bei einem pH-Wert um 7 ($L\{\text{Fe}(\text{OH})_2\} = 4.8 \cdot 10^{-16}$, $L\{\text{Fe}(\text{OH})_3\} = 3.8 \cdot 10^{-38}$)^[9], kann Eisen nur in komplexierter Form im Körper vorliegen.

Dabei unterscheidet man spezifisch und unspezifisch gebundenes, so genanntes „freies“ Eisen. Zu beachten ist dabei, dass zwischen diesen beiden Eisenpools ein durch die Eisenaufnahme und Eisenausscheidung des Körpers bedingtes Gleichgewicht herrscht. So liegt die mittlere „freie“ Eisenkonzentration von Rattenhepatozyten bei $2.5 \pm 2.2 \mu\text{M}$ ^[10].

Von spezifisch gebundenem Eisen spricht man, wenn Eisen als Bestandteil von Funktionsproteinen wie Katalase, Hämoglobin, Myoglobin, Transferrin, Ferritin oder ähnlichen Enzymen vorkommt.

Unspezifisch gebundenes „freies“ Eisen ist meist an niedermolekularen Verbindungen in der Zelle wie Ascorbat, NADPH, Phosphaten, Aminen und ähnlichen Verbindungen gebunden. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass Eisen von nicht zur Eisenkomplexierung vorgesehenen Makromolekülen komplexiert wird. Ein Beispiel dafür ist die RNA und DNA, welche Eisen aufgrund der Phosphat- und OH-Gruppen komplexieren können.

1.2.1 Die Eisenaufnahme

Der durchschnittliche erwachsene Mensch setzt täglich nur 30 bis 40 mg Eisen innerhalb des Körpers um^[11]. Der größte Teil wird zur Synthese von Hämoglobin benötigt, welches bei der Zerstörung alter roter Blutkörperchen ebenfalls abgebaut wurde. Da der Körper aber das vorhandene Eisen mit großer Effektivität (>90 %) wiederverwerten kann, brauchen nur 1.0 - 1.5 mg Eisen täglich vom Körper durch Aufnahme ersetzt werden. Diese Menge erhöht sich aufgrund von Menstruation und Schwangerschaft bei Frauen.

Dabei ist zu beachten, dass die Aufnahmefähigkeit von Eisen während der Schwangerschaft steigt. Das heißt, dass der Körper der Frau während dieser Zeit in

1. Als gutes Reduktionsmittel sorgt es für die Überführung von Eisen(III) in Eisen(II), welches im alkalischen Medium des oberen Darms löslich bleibt.
2. Es komplexiert Eisen bei saurem pH-Wert im Magen und dieser Komplex bleibt auch im alkalischen Milieu stabil.

Bekannte Eisenresorptionsinhibitoren für nicht Häm-gebundenes Eisen sind die Phytinsäure^{[16]II}, Polyphenole^[17], Phosphate^[18] und Calcium^[19].

Die Eisenresorption des Körpers von Häm-gebundenem Eisen ist sehr viel einfacher. Hämoglobin oder andere Häm beinhaltende Proteine werden bei der Verdauung zwar in Häm und Proteinfragmente zersetzt, und Häm ist als solches nur schwer löslich, jedoch komplexieren die Proteinfragmente das Häm so, dass dieses in Lösung bleibt^[20]. Anschließend gelangt das Häm als ganzes durch die Zellwand in die Enterocyten^[22]. Danach wird es durch Häm-Oxygenasen abgebaut und das gebundene Eisen wird frei.

Die Eisenaufnahme der restlichen Körperzellen verläuft über den Transferrinzyklus (Abb. 4 B). Das aus dem CURL (*compartment of uncoupling of receptor and ligand*) an das Cytosol freigegebene Eisen bildet den sogenannten unspezifischen Eisenpool^{III} aus dem nun Eisen in das Speicherprotein Ferritin oder nach dem Transport in die entsprechenden Zellkompartimente in andere Eisenproteine eingebaut werden kann.

Der so entstehende freie Eisenpool ist somit für den Fortbestand der Zelle von elementarer Bedeutung, jedoch auch durch die Möglichkeiten der Sauerstoffaktivierung von Bedeutung für zellschädigende Prozesse.

1.3 DIE KATALASE

Bei der Katalase handelt es sich um ein Enzym, dass 1900 von Loew^[22] erstmals benannt, und für die kontinuierliche H₂O₂-Entgiftung verantwortlich gemacht wurde. Erst sehr viel später, um 1923, konnte Eisen als das Metallion im aktiven Zentrum

^{II} Bildet mit Eisen und Proteinen oder Cellulose schwer lösliche Komplexe

^{III} Kap. 1.1.1

identifiziert werden. Bis zur ersten Veröffentlichung einer Röntgenstruktur dieses Enzyms musste noch bis 1981 gewartet werden.

Heute sind mittlerweile eine Vielzahl unterschiedlichster Formen der Katalase bekannt. So gibt es reine Katalasen (80), Katalase-Peroxidasen (16) und auch Katalasen welche Mangan als aktives Metallion beinhalten, sogenannte Mangankatalasen (3).

Alle diese Katalasen lassen sich in drei Klassen unterteilen^[23,24].

- a. typische Katalasen (Häm-enthaltend)
- b. atypische Katalasen (nicht Häm-enthaltend)
- c. Katalase-Peroxidasen (Häm-enthaltend)

Als Beispiel einer typischen Katalaseform, welche in der Regel ein Molgewicht von 220 bis 350 kD^[2,25] besitzen, ist in Abbildung 5 die Rinderleberkatalase, welche aus vier Untereinheiten besteht, dargestellt. In jeder dieser Untereinheiten befindet sich ein nur über koordinative Bindungen an die Proteinstruktur des Enzyms gebundenes aktives Zentrum. In diesem aktiven Zentrum (Häm-Gruppe) befindet sich das Eisenkation. In der Ruheform oder nicht aktiven Form, der sogenannten Ferrikatalase hat es die Oxidationsstufe drei und ist nur über eine komplexierende Tyrosingruppe mit dem Proteinteil des Enzyms verbunden. Des Weiteren befindet sich in einer Entfernung von ca. 20 Å vom Eisenkation ein NADPH-Molekül welches bei dem Katalasemechanismus eine wichtige Rolle spielt.

Bei der Zersetzung bzw. dem Abbau von H_2O_2 zeigt die Katalase eine der höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten aller Enzyme. So beträgt $k_{\text{Kat}} = 10^6\text{-}10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ^[25] mit 200.000 Katalasezyklen pro aktivem Zentrum und Sekunde ^[26].

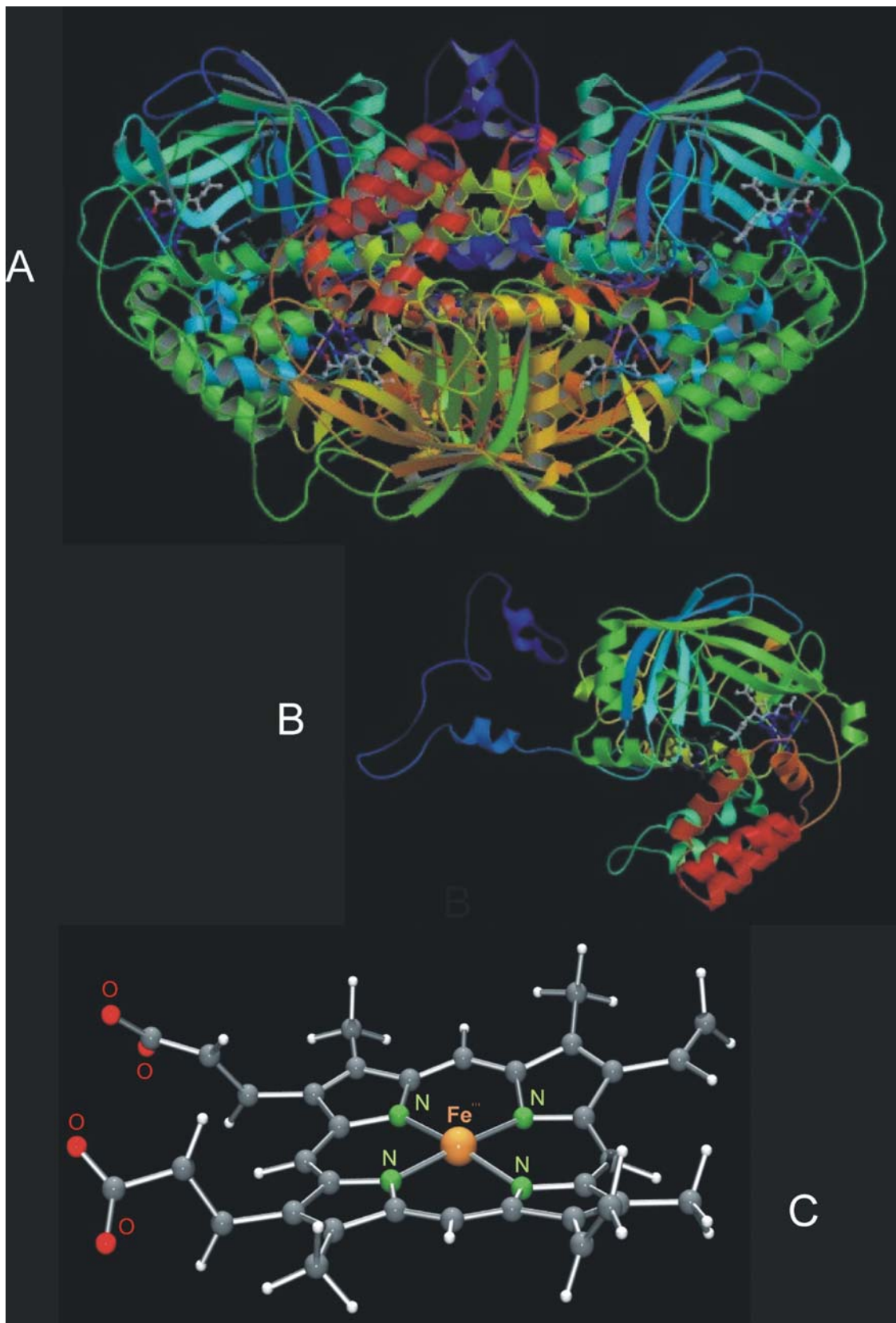


Abb. 5: Darstellung der Struktur der Rinderleberkatalase^[27]: (A) das aus vier Untereinheiten bestehende Enzym, (B) eine der vier Untereinheiten, (C) das reaktive Zentrum (Häm-Gruppe)

1.3.1 Der Katalasezyklus

Der gegenwärtig allgemein anerkannte Katalasezyklus (der Abbau von H_2O_2 durch Katalase) der typischen Katalase stellt sich wie folgt dar:

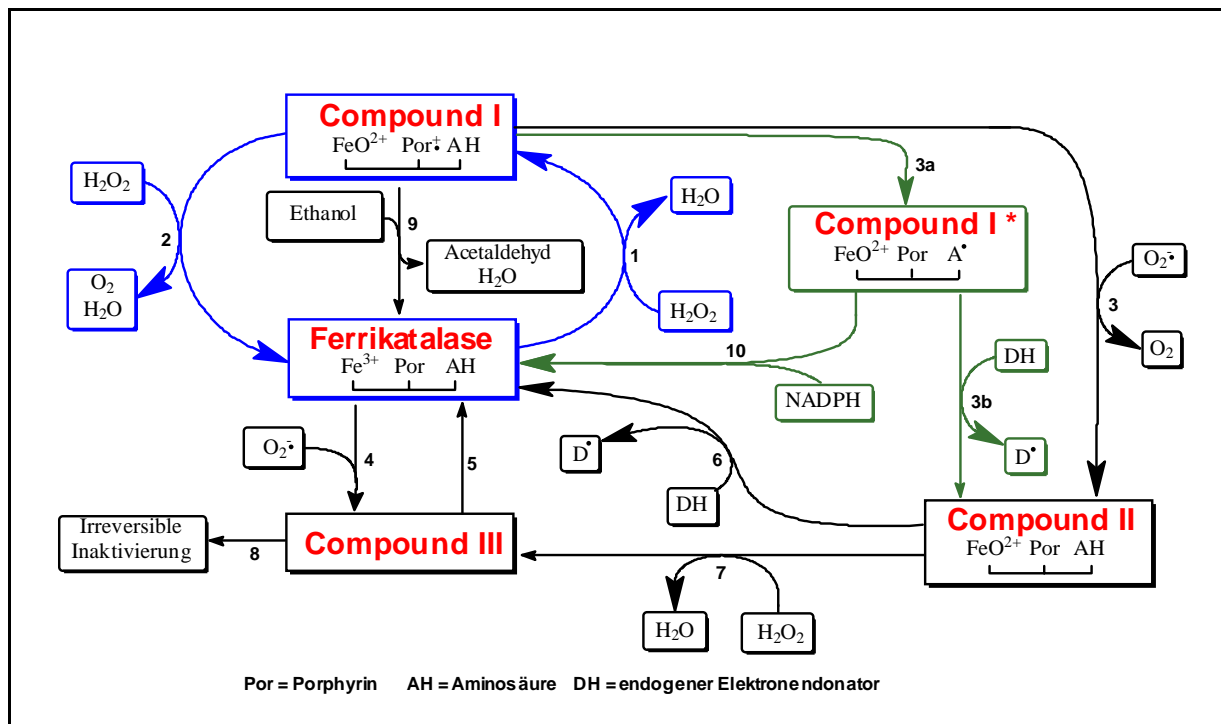


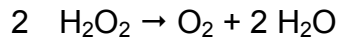
Abb. 6: Reaktionen und Übergänge der vier Formen der Säugetierkatalase^[28]

Der Abbau von H_2O_2 durch Mangankatalase wird sich davon sicherlich stark unterscheiden, da sich im aktiven Zentrum zwei Mangankationen befinden. Genaues ist zur Zeit jedoch nicht bekannt, da bisher erst drei Beispiele charakterisiert werden konnten^[23,29].

1.3.1.1 Der einfache Katalasezyklus (Abb. 6, blau)

Ausgehend von der Ferrikatalase (die Katalase im „Ruhezustand“ Fe(III) -Kern und Porphyrinligand) wird durch eine Zweielektronen-Oxidation (Abb. 6,1) mit

Wasserstoffperoxid die reaktive Spezies „Compound I“ gebildet. Diese besteht aus einem Fe(IV)=O-Kern und einem Porphyrinradikalkation. „Compound I“ kann nun durch eine Zweielektronen-Reduktion mit Wasserstoffperoxid unter Sauerstofffreisetzung zurück zur Ferrikatalase reagieren (Abb. 6, 2). Das führt zur Nettoausbeute:



Dabei läuft der erste Schritt, die Bildung von „Compound I“, mit einer größeren Geschwindigkeitskonstanten als die Umsetzung von „Compound I“ mit Wasserstoffperoxid zurück zur Ferrikatalase unter Freisetzung von Sauerstoff ab. Somit ist der zweite Schritt dieses Zyklus der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Dieser Teil des Katalasezyklus wird nach **B**onnichsen, **C**hance und **T**heorell auch BCT- oder Ping-Pong-Mechanismus genannt ^[30]. Da Katalase aber keine unbegrenzte Menge an Wasserstoffperoxid zersetzen kann, muss es weitere Reaktionsfolgen geben die schließlich zur Desaktivierung der Katalase führen. Genauere Untersuchungen führten zur Erweiterung dieses einfachen mechanistischen Modells.

1.3.1.2 Die Erweiterung des Katalasezyklusses (Abb. 6, schwarz)

„Compound I“ kann durch Einelektronen-Reduktion mit dem Superoxidradikalanion zu „Compound II“ reagieren (Abb. 6, 3), welches dann entweder durch eine Einelektronen-Reduktion mit einem endogenen Elektronendonator zur Ferrikatalase (Abb. 6, 6), oder aber mit Wasserstoffperoxid zu „Compound III“ reagiert (Abb. 6, 7). Die Bildung von „Compound III“ ist jedoch auch durch die direkte Reaktion von Ferrikatalase mit Superoxidradikalen möglich (Abb. 6, 4).

„Compound III“ reagiert dann ab. Dieses führt zu einer irreversiblen Deaktivierung der Katalase (Abb. 6, 8).

Bei Anwesenheit von leicht oxidierbaren Substanzen wie Ethanol oder ähnlichen Verbindungen, kann in einer weiteren Nebenreaktion „Compound I“ ohne Freisetzung von Sauerstoff zu Ferrikatalase reduziert werden (Abb. 6, 9). In einem solchen Fall spricht man von einer Peroxidase-Wirkung der Katalase. An dieser Stelle unterscheiden sich die Katalase und die Katalase-Peroxidasen lediglich in der

Geschwindigkeitskonstante bezüglich der Peroxidasereaktion. Das heißt, dass eine einfache Katalase eine größere Peroxidase-Substratkonzentration benötigt damit diese Nebenreaktion zur Hauptreaktion wird.

Sollte jedoch kein weiteres Wasserstoffperoxid oder Superoxidradikal mehr vorhanden sein, so reagiert noch vorhandenes „Compound II“ und „Compound III“ spontan in die aktive Form der Katalase zurück^[25].

1.3.1.3 *Der Einfluss der NADPH-Protektion auf den Katalasezyklus (Abb. 6, grün)*

Untersuchungen von Nicholls deuteten schon auf einen bisher unbekannten Mechanismus der Regeneration der Katalase hin^[31]. Durch die Ergebnisse der Untersuchungen von Kirkman et al. konnte diese Regeneration als ein NADPH-abhängiger Mechanismus identifiziert werden^[28,32].

Durch Deprotonierung einer sich in der Nähe des reaktiven Zentrums befindlichen Aminosäure bildet „Compound I“ eine weitere 1992 von Hillar und Nicholls postulierte Zwischenstufe „Compound I*“ (Abb. 6, 3a)^[33], welche dann entweder durch eine Reaktion mit NADPH die Ferrikatalase zurückbildet (Abb. 6, 10), oder in einer Einelektronen-Reduktion mit einem endogenen Elektronendonator zu „Compound II“ reagiert (Abb. 6, 3b). Da sich NADPH etwa 20 Å vom aktiven Zentrum entfernt befindet, findet die Reaktion der Zwischenstufe nicht direkt mit NADPH statt, sondern durch ein Tunneln der Elektronen^[34]. Dabei werden Elektronen vom NADPH ausgehend von Moleküluntereinheit zu Untereinheit weitergereicht, bis sie schließlich das Metallkation im reaktiven Zentrum der Zwischenstufe erreichen. Der genaue Mechanismus dieses Ladungstransports ist bisher noch nicht abschließend geklärt.

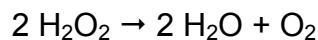
1.4 BEKANNTE KATALASEMIMETIKA

In der Vergangenheit wurden viele verschiedene Verbindungen auf ihre katalasemimetischen Eigenschaften bei der Zersetzung von Wasserstoffperoxid untersucht. Dabei wurde der Begriff „Katalasemimetikum“ recht unterschiedlich

eingesetzt. An dieser Stelle soll der Begriff Katalasemimetikum strenger definiert werden.

- I. Ein Katalasemimetikum zersetzt Wasserstoffperoxid quantitativ mit einer Stöchiometrie von 2:1.

Das heißt, dass 2 Moleküle Wasserstoffperoxid ein Molekül Sauerstoff und zwei Wassermoleküle liefern.



- II. Dieser Abbau findet bei annähernd physiologischen Bedingungen statt.

Das bedeutet, die Reaktion läuft in wässriger Lösung bei einem pH-Wert um 7 und physiologisch relevanten Konzentrationen des Komplexes und des Substrates, also im mikromolaren Bereich ab.

- III. Der Prozess muss katalytisch ablaufen.

Es darf keine direkte Abhängigkeit der Sauerstoffausbeute von der, auf die Wasserstoffperoxidmenge bezogen im Überschuss eingesetzten Katalysatormenge geben ($\text{TON} > 2 - 3$).

- IV. Die Reaktion sollte möglichst nach einem dem Katalasemechanismus verwandten Mechanismus verlaufen.

Alle davon abweichenden Prozesse können nur als katalaseähnlich, katalaseartig oder bestenfalls als Wasserstoffperoxid-zersetzend bezeichnet werden. Bisher gibt es keine Verbindung die alle diese Anforderungen erfüllt, wie in den folgenden Kapiteln dargestellt wird.

1.4.1 „Freies Eisen“ als Katalasemimetikum

Melnyk beschrieb 1979 aufbauend auf Untersuchungen an Eisen(II)- und Eisen(III)-Salzen bezüglich ihrer Wasserstoffperoxidzersetzung bei einem $\text{pH} < 2$, dass diese

Salze als potentielle Katalasemimetika zu betrachten sind. Lediglich die geringe Löslichkeit, bzw. die große Hydrolyseanfälligkeit von „freiem“ Eisen verhindere Untersuchungen bei physiologischen Bedingungen^[25].

Jedoch zeigen genauere mechanistische Untersuchungen der Zersetzung von Wasserstoffperoxid mittels „freien“ Eisens einen sehr stark von dem der Katalase abweichenden Mechanismus. Das in Abbildung 7 dargestellte Reaktionsschema erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Jedoch zeigt dieser Befund, dass bei „freiem“ Eisen von keiner katalasemimetischen Eigenschaft gesprochen werden kann. Zumal Barb nur einen Wasserstoffperoxidumsatz von 2 % bei einer Umsatzzahl (*turn over number* = TON) von 0.25 ermitteln konnte^[35]. Bei neueren Untersuchungen wurden zwar Umsatzzahlen von bis zu 0.8 ermittelt, was an der Aussage bezüglich der katalasemimetischen Eigenschaften „freien“ Eisens qualitativ nichts ändert^[36-38]. Ebenso wie der Versuch die stark pH-Wert abhängigen und bei sauren pH-Werten ermittelten Messwerte auf einen neutralen oder sogar basischen pH-Wert zu extrapolieren, da in diesem Fall „freies“ Eisen in wässriger Lösung als Hydroxid ausfallen würde.

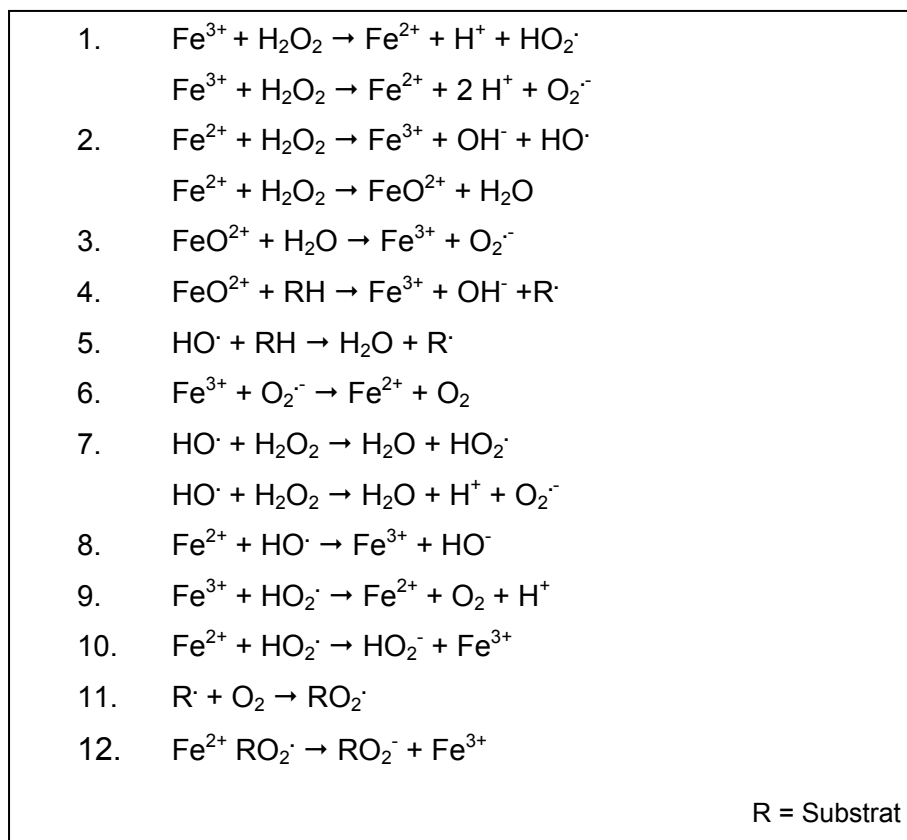


Abb. 7: Reaktionsschema von „freiem“ Eisen(II) und Eisen(III) mit Wasserstoffperoxid

1.4.2 Nicht-makrozyklische Eisen-Komplexe als Katalasemimetika

Eine Reihe von Eisen(III)-Komplexen von offenkettigen Liganden mit Sauerstoff und / oder Stickstoff als Donoratome sind bereits auf ihre katalasemimetische Aktivität untersucht worden. Einige dieser Verbindungen sind in Abbildung 8 dargestellt.

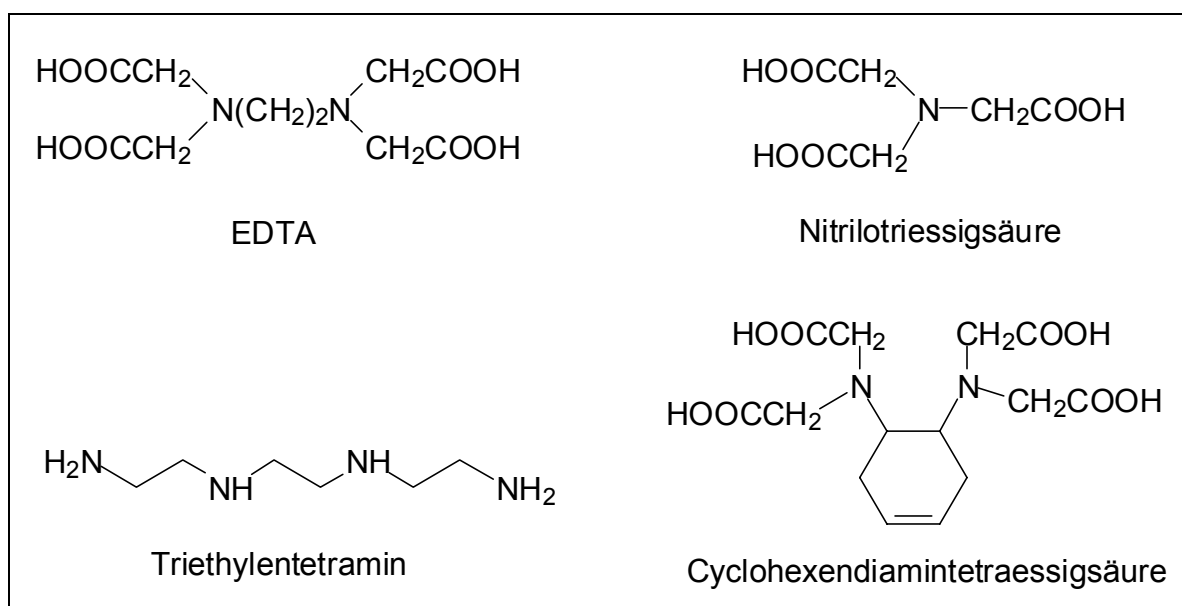


Abb. 8: Darstellung der Liganden einiger auf katalasemimetische Eigenschaften untersuchter nicht-zyklischer Eisen(III)-Komplexe

So zeigt der Eisen(III)-EDTA-Komplex bei pH 9.0 – 10.5 eine katalaseartige Eigenschaft, da er zwei Moleküle Wasserstoffperoxid zu einem Molekül Sauerstoff umsetzt. Bei dem physiologisch relevanten pH 7.4 kommt es jedoch zur Zersetzung des Liganden in Kohlendioxid und Ammoniak und der Bildung von Superoxid-Radikalanionen, sowie von Hydroxylradikalen^[39]. Die anderen Eisen(III)-Komplexe der in Abbildung 8 dargestellten Liganden zeigen bei basischen pH-Werten ein dem EDTA-Komplex ähnliches wasserstoffperoxidzersetzendes Verhalten, wenn auch mit teilweise komplexerem kinetischem Verhalten^[25,40]. Zusammenfassend kann auch bei den nicht-zyklischen Eisen(III)-Komplexen nicht von „echten“ Katalasemimetika gesprochen werden, da nur der 1. und 3. Punkt unserer Definition (Kap. 1.4) erfüllt sind.

1.4.3 Eisen-Porphyrin-Komplexe als Katalasemimetika

Da in der typischen Form der Katalase ein Porphyringerüst als Ligand für Eisen fungiert, wurden Eisen-Porphyrin-Komplexe häufig als Modelle für mechanistische Studien von Enzymreaktionen eingesetzt. So zeigten die in Abbildung 9 dargestellten Komplexe 1 – 4 die in Tabelle 1 aufgeführten Eigenschaften (100 % Sauerstoffentwicklung bezeichnen die Menge an Sauerstoff die Katalase aus einer entsprechenden Menge Wasserstoffperoxid bilden würde und die *turn over number* (TON) bezeichnet die Menge an umgesetztem Wasserstoffperoxid pro Komplexmolekül)^[41].

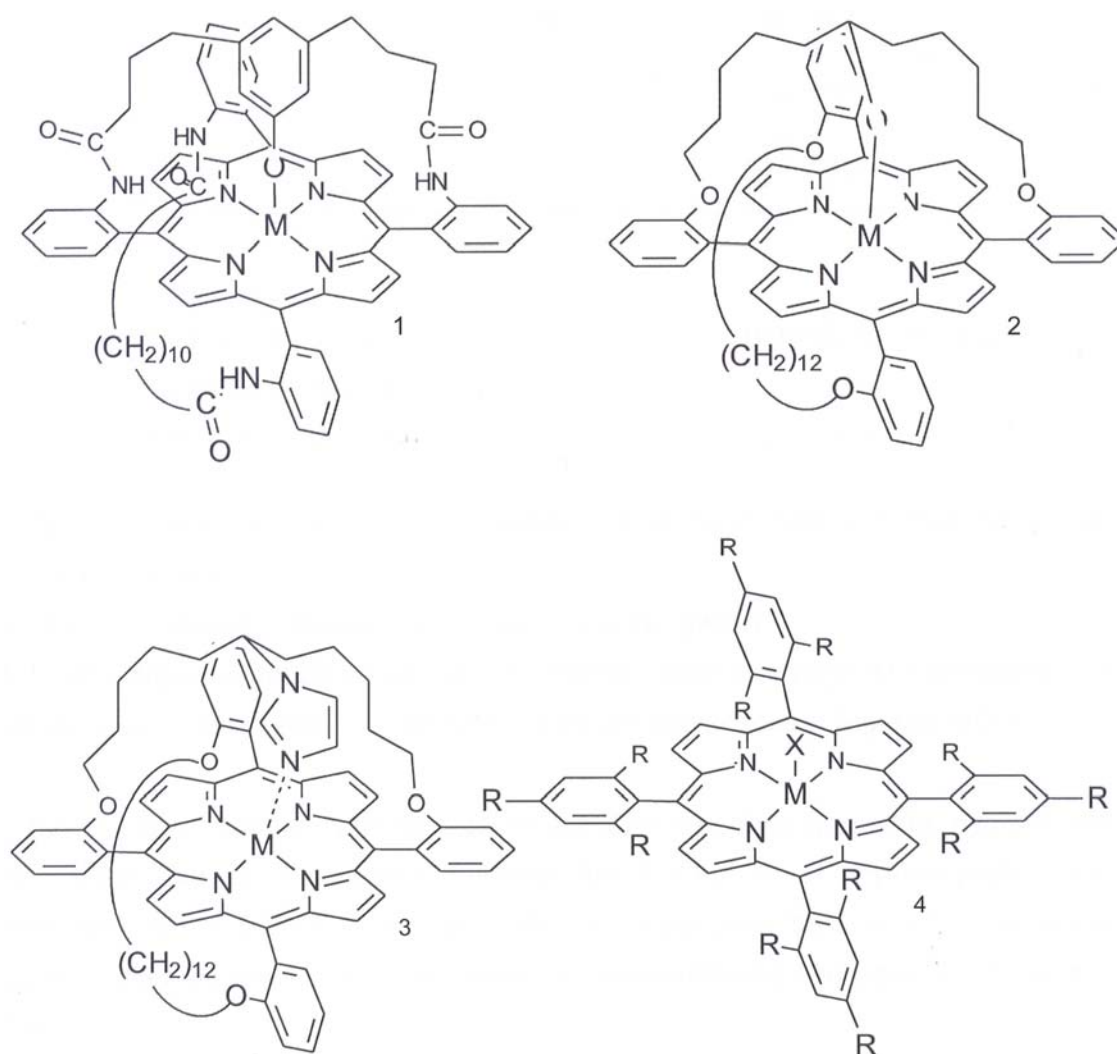


Abb. 9: Typische auf katalasemimetische Eigenschaften untersuchte Eisen(III)-Porphyrinkomplexe (M = Fe³⁺)

Tab. 1: Katalaseaktivität der Eisen(III)-Porphyrin-Komplexe 1 – 4; [Kat.] = 312 μ M; [H₂O₂] = 214 mM

Komplex	1	2	3	4
Sauerstoffentwicklung in % (TON)	21 (71)	18 (64)	-	10 (33)

Die in Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse wurden jedoch aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit in Dichlormethan unter Verwendung von Benzyldimethyltetradecacylammoniumchlorid (BDTAC) als Phasentransferkatalysator erhalten. Somit kann auch hier nicht von Katalasemimetika gesprochen werden, da sowohl die Sauerstoffausbeute zu gering, als auch die Wasserlöslichkeit sehr schlecht oder nicht vorhanden ist. Darüber hinaus dimerisieren die Komplexe bei neutralem oder basischem pH-Wert zu μ -Oxo-Verbindungen und tendieren stark zur Aggregation.

1.4.4 Makrozyklische Nicht-Porphyrin-Eisen-Komplexe als Katalasemimetika

Bisher wurden erst wenige Untersuchungen von Nicht-Porphyrin-Eisen-Komplexen auf katalasemimetische Eigenschaften durchgeführt. Als Beispiel sind in Abbildung 10 der Komplex 5 und seine Derivate 6 und 7 gezeigt^[25,42,43]. Der Komplex 5 wurde von Melnyk et al. als ein Komplex beschrieben, der in saurer gepufferter Lösung (pH 4.6) sowohl über katalasemimetische als auch über peroxidasemimetische Eigenschaften verfügt.

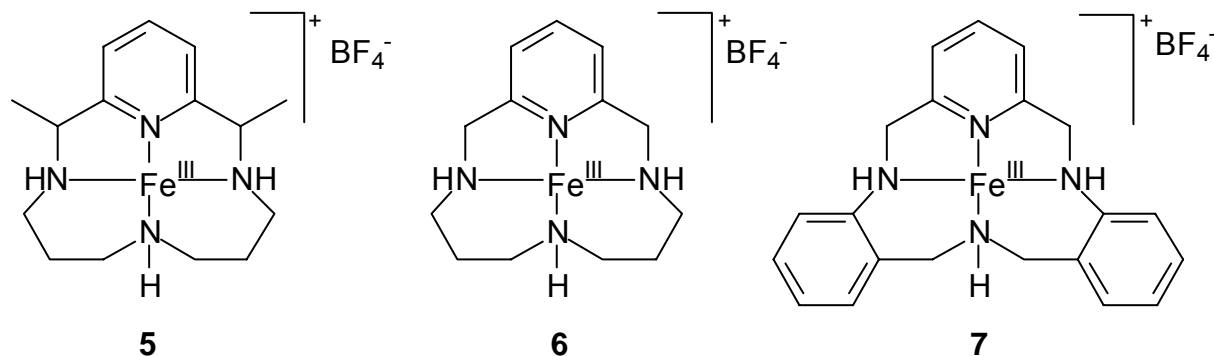


Abb. 10: Darstellung der von Melnyk und Autzen untersuchten makrozyklischen Nicht-Porphyrin-Eisen(III)-Komplexe

Diese Untersuchungen wurden bei Konzentrationen von Wasserstoffperoxid und **5** im millimolaren Bereich durchgeführt. Studien bei physiologisch relevanten mikromolaren Konzentrationen von **5** und Wasserstoffperoxid zeigten ein anderes Bild. Bei diesen geringen Konzentrationen war die Bildung von Sauerstoff aus Wasserstoffperoxid lediglich eine unbedeutende Nebenreaktion. Bei dem physiologischen pH 7.2 konnte keine Sauerstoffbildung, sondern lediglich die Zersetzung des Liganden festgestellt werden. Die Komplexe **6** und **7**, welche Analoga zu **5** darstellen, wurden auch bei physiologischen Eduktkonzentrationen und pH 7.2 untersucht^[43]. **6** bildet bei entsprechenden Bedingungen keinen Sauerstoff, baut jedoch Wasserstoffperoxid ab, während **7** bei Reaktion mit Wasserstoffperoxid Sauerstoff bildet. Die Bildung der Sauerstoffmenge ist jedoch nur halb so groß wie die eingesetzte Katalysatormenge, so dass die Bildung von Sauerstoff in diesem Falle aus einer nicht katalytischen Reaktion resultiert. Auch hier ist somit nicht von einem Katalasemimetikum zu sprechen.

1.5 DARSTELLUNG, NACHWEIS UND REAKTIONEN VON NICHT-HÄM-OXO-EISEN(IV)-KOMPLEXEN

Im Laufe der letzten Jahre sind viele Eisenkomplexe synthetisiert worden, welche als Modellverbindungen oder Mimetika für natürliche Enzyme verwendet wurden. Eine wichtige Eigenschaft dieser Verbindungen ist es, die natürlichen katalytischen Prozesse nachzubilden. Das gilt vor allem für die Oxidationsstufe des zentralen

Metallkationen. Da beim Katalasezyklus die Bildung von „Compound I“ mit der Eisen(IV)-Oxo-Spezies der Katalase von entscheidender Bedeutung ist (siehe Kap. 1.3.1), wurde versucht Eisenkomplexe zu synthetisieren, die in der Lage sind eine solche Eisen(IV)-Oxo-Spezies zu bilden, und somit einen katalaseartigen Reaktionsmechanismus zu ermöglichen. Dabei wurde häufig das Ligandensystem variiert. Als Liganden dienten die der Häm-Gruppe ähnelnden Porphyrine^[44], zyklische Nicht-Porphyrinsysteme und selbst nicht-zyklische Verbindungen. Diese kurze Übersicht beschränkt sich auf untersuchte Komplexe, welche über ein Eisenkation als zentrales Metallkation verfügen.

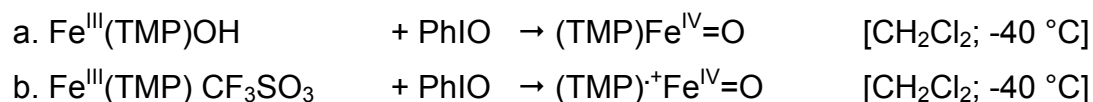
1.5.1 Darstellung, Nachweis und Reaktionen verschiedener Porphyrin-Eisen(IV)-Komplexe

Bei den auf einem Porphyrinsystem basierenden Komplexen haben sich die in folgenden Schema dargestellten Oxidationsmittel Ozon (O_3), *m*-Chlorperoxobenzoesäure (*m*-CPBA) und Iodosylbenzol (PhIO) als Standard etabliert^[45-48]. Dabei werden als Beispiel für die Nicht-Häm Porphyrinsysteme hier die Tetramesitylporphyrinliganden (TMP) beschrieben welche über verschiedene Gegenionen verfügen ($X = Cl^-$, MeO^- , PhO^-).

1. $Fe^{III}(TMP)X + O_3 \rightarrow (TMP)^+ Fe^{IV}=O$ [CD_2Cl_2 ; $-78\text{ }^\circ C$]
2. $Fe^{III}(TMP)X + m\text{-CPBA} \rightarrow (TMP)^+ Fe^{IV}=O$ [Toluol/Methanol; $-40\text{ }^\circ C$]
3. $Fe^{III}(TMP)CF_3SO_3 + PhIO \rightarrow (TMP)^+ Fe^{IV}=O$ [CH_2Cl_2 ; $-40\text{ }^\circ C$]

Jedoch konnte durch die Arbeiten von Nam *et al.*^[47] und Wolter *et al.*^[48] nachgewiesen werden, dass die Bildung der vorstehend beschriebenen Oxo-Eisen(IV)-Komplexe zu einem großen Teil von der Art des Gegenions abhängt.

So zeigte die Verwendung des gleichen Oxidationsmittels auf Komplexe, die sich nur durch das verwendete Gegenion unterschieden bei ansonsten gleichen Bedingungen die Bildung unterschiedlicher Oxo-Eisenspezies.



Die Bildung der verschiedenen Oxo-Eisenspezies wurde, wie Abbildung 11 zeigt, dabei UV/Vis-spektroskopisch nachgewiesen.

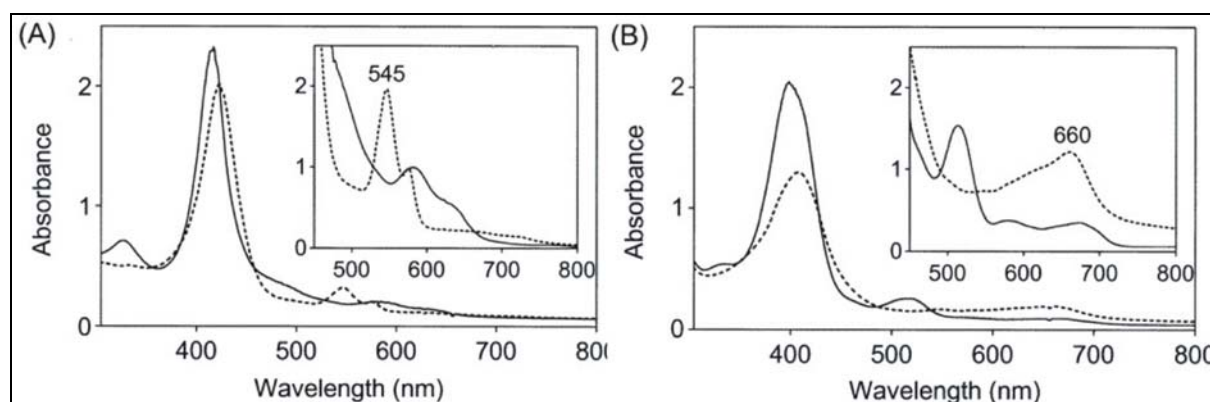


Abb. 11: UV/Vis-Spektrum der Reaktion von $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMP})\text{X}$ mit PhIO in CH_2Cl_2 bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$: (A): (-) $0.18\text{ mM Fe}^{\text{III}}(\text{TMP})\text{OH}$, (---) $+ 0.18\text{ mM PhIO}$; (B): (-) $0.18\text{ mM Fe}^{\text{III}}(\text{TMP})\text{CF}_3\text{SO}_3$, (---) $+ 0.18\text{ mM PhIO}$;

Dabei zeigte sich beim $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMP})\text{OH}$ nach Zugabe von Iodosylbezol (Abb.11 A) die Bildung eines neuen Absorptionsmaximums bei 545 nm. Bei dem $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMP})\text{CF}_3\text{SO}_3$ (Abb. 11 B) wird ein neues Maximum bei 660 nm gebildet. Der Wert von 545 nm entspricht in etwa dem Absorptionsmaximum von 540 nm den „Compound II“ in diesem Bereich aufweist. Und auch bei „Compound II“ liegt Eisen in der Oxidationsstufe IV vor. Im Falle des $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMP})\text{CF}_3\text{SO}_3$ und des neuen Absorptionsmaximum von 660 nm drängt sich der Vergleich mit dem Absorptionsmaximum von „Compound I“ bei 650 nm auf. ESR-spektroskopische und Mössbauer-spektroskopische Untersuchungen bestätigten die durch die UV/Vis-Spektroskopie vermutete Struktur der Komplexe.

Diese und vergleichbare Untersuchungen bei unterschiedlichen Gegenionen führten zu dem in Abbildung 12 dargestellten Reaktionsschema.

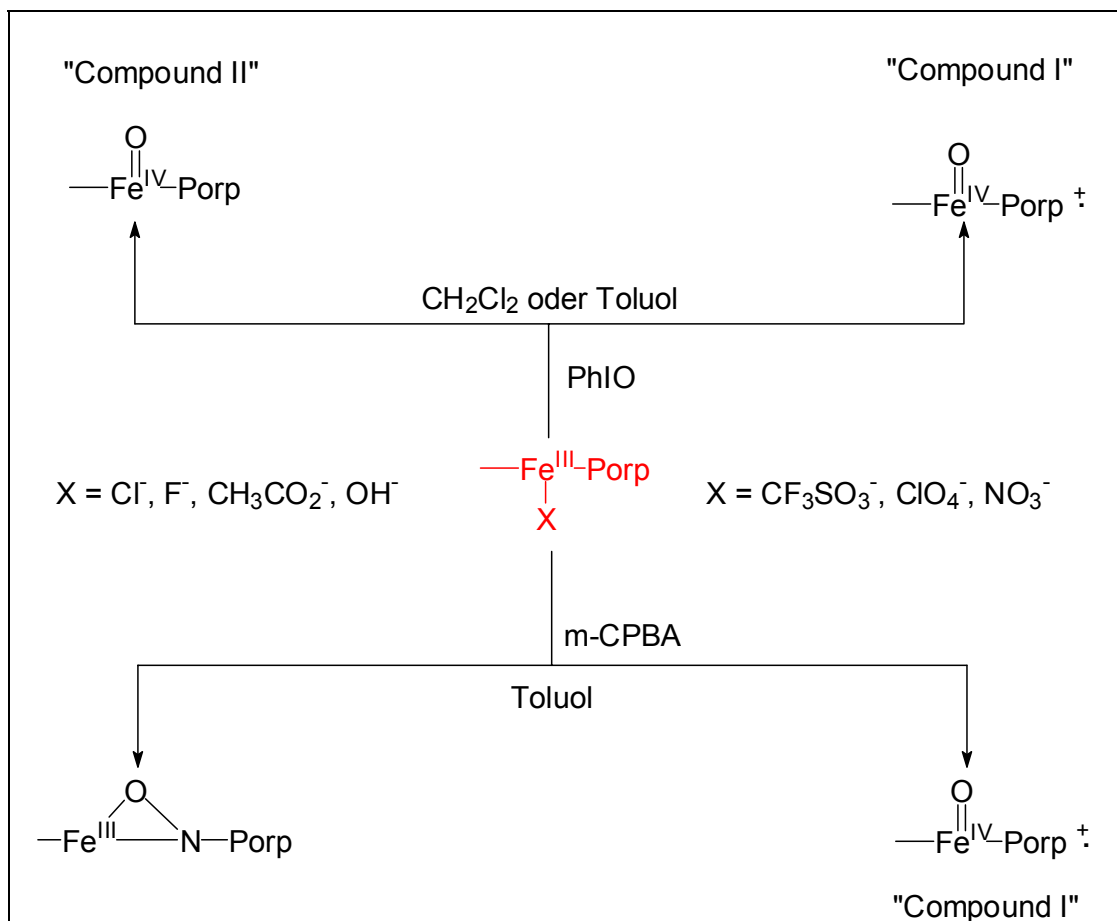


Abb. 12: Systematische Darstellung der verschiedenen Reaktionschemata der Reaktion von Porphyrinen mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln in Abhängigkeit von den jeweilig verwendeten Gegenionen

Zwei Effekte sind für dieses unterschiedliche Verhalten verantwortlich. Zum einen offensichtlich die unterschiedliche Bindungsstärke des Gegenions am Eisenkation. So sind die Chlorid-, Fluorid-, Hydroxid- und Acetationen für ihre enge Bindung an Eisenkationen bekannt, während Triflat, Perchlorat und Nitrat häufig als leicht austauschbare, und somit nicht sehr stark gebundene, Gegenionen verwendet werden. Eine weitere Eigenschaft der Gegenionen ist ihre Fähigkeit als Elektronendonatoren zu fungieren. So zeigen die Gegenionen die zu „Compound II“ ähnlichen Komplexen führen stärkere Elektronendonorfunktionen als die Gegenionen die zu „Compound I“ ähnlichen Komplexen führen. Diese Unterschiede konnten durch Messungen des Redoxpotentials von $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ bestätigt werden.

Die Bildung des Eisen(III)-N-Oxid-Komplexes durch die Reaktion des Eisen(III)-Porphyrinkomplexes mit $m\text{-CPBA}$ bei den stärkeren Elektronendonatoren Chlorid, Fluorid, Acetat und Hydroxid beruht darauf, dass das $m\text{-CPBA}$ zuerst homolytisch

gespalten wird, während es bei den Gegenionen mit schwächeren Elektronendonatoreigenschaften zur heterolytischen Spaltung der Sauerstoff-Sauerstoffbindung kommt. Dem widerspricht auch nicht die Beobachtung von Wolter^[48], dass es bei der Reaktion von Fe(III)(TMP)Cl mit *m*-CPBA in Butyronitril bei – 78 °C entgegen der erwarteten Bildung eines Eisen(III)-N-Oxid-Komplexes zur Bildung eines Oxo-Eisen(IV)-Porphyrinradikalkations kommt, denn das verwendete Lösungsmittel ist sehr gut in der Lage Eisen selbst zu komplexieren und somit wird das Chlorid-Gegenion durch das Butyronitril als Ligand an der fünften und sechsten Koordinationsstelle ersetzt. Der so entstandene Komplex gehört dann zur Gruppe der Eisenkomplexe mit schwach koordiniertem Gegenion (Abb. 12, rechts) und reagiert entsprechend zum $(\text{TMP})^+ \text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$.

Ein interessanter Vertreter dieser Oxo-Eisen(IV)-Komplexe ist das von Matsui^[49] untersuchte Porphyrinsystem (TCP) (Abb. 13).

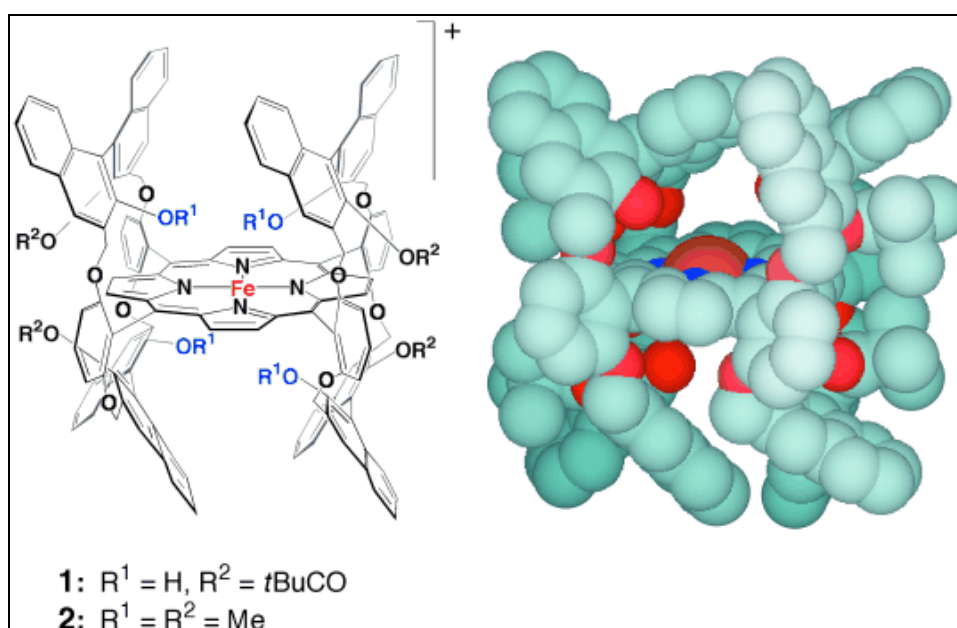


Abb. 13: Links: Darstellung der Strukturmodells des TCP als Prostaglandin H Synthase Modell (1) und als Methylderivat (2); Rechts Darstellung der berechneten Struktur von (1) (Wasserstoffatome sind nicht dargestellt)

TCP reagiert mit *m*-CPBA zu einem Eisen(IV)-Porphyrin ohne die Bildung eines Radikalkations des Liganden. Das UV/Vis-Spektrum (Abb. 14), Raman-Resonanzspektren und ESR-Spektren zeigen die Bildung einer anderen Radikalspezies, nämlich der eines Naphtoxylradikals aus den Naphtol-Seitengruppen.

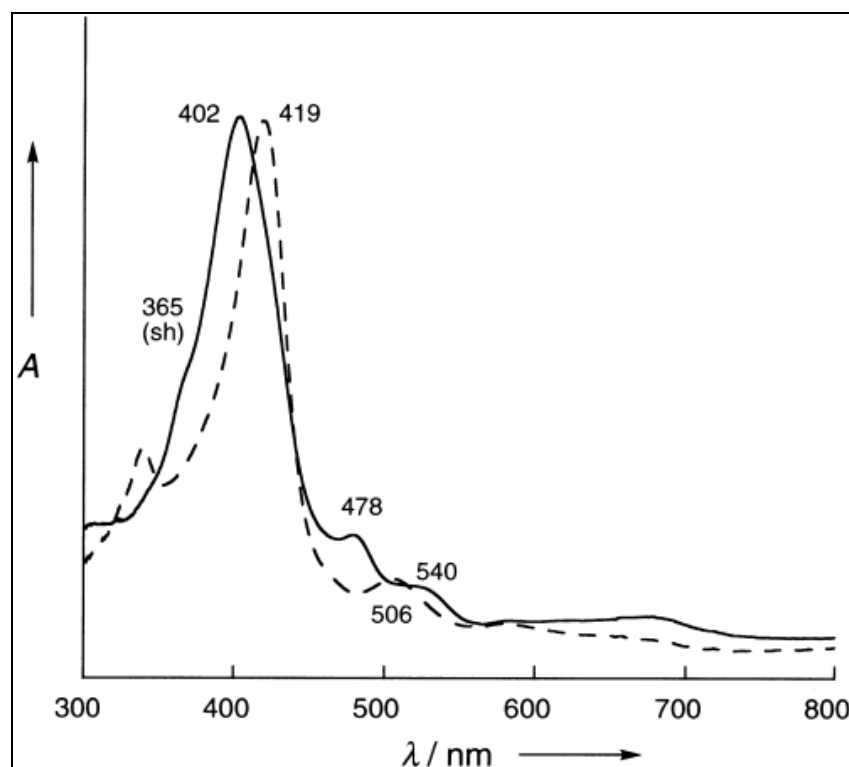
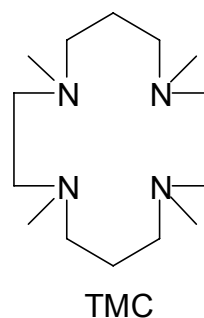
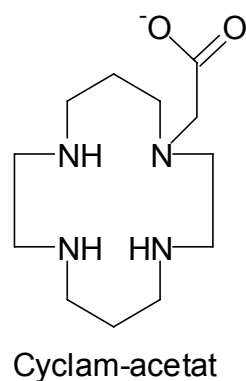


Abb. 14: Darstellung des UV/Vis-Absorptionsspektrums von (--) 16.6 μM TCP und (-) nach Zugabe von 2.5 äq. *m*-CPBA in CH_2Cl_2 bei -40°C ; (402 nm (Soret) und 540 nm (Q) \rightarrow Eisen(IV)-Porphyrin; 365 nm und 478 nm \rightarrow Naphtoxylradikal)

Die Bildung dieses Naphtoxylradikals ist eine Folge eines heterolytischen Wasserstofftransfers von einer Naphtolgruppe auf ein zwischenzeitlich gebildetes Porphyrinradikalkation. Dieser Schritt geht aufgrund der Nähe der naphtolischen OH-Funktion zum Porphyrin sehr schnell, wodurch im ESR-Spektrum die typischen Signale des Porphyrinradikalkations nicht zu detektieren sind. Im übertragenen Sinn übernimmt die naphtolische OH-Funktion die Rolle des endogenen Elektronendonators im Katalasezyklus.

1.5.2 Darstellung, Nachweis und Reaktionen eines zyklischen Nicht-Porphyrin-Eisen(IV)-Komplexes

Neben den dem Häm, und somit den natürlichen Enzymen, nah verwandten Porphyrinsystemen sind zyklische Nicht-Porphyrin-Systeme aus synthesesetechnischen Gründen von ebenso großer Bedeutung. Zyklische Nicht-Porphyrin-Systeme bieten eine noch größere Vielfalt an Möglichkeiten des Ligandendesigns. Jedoch verfügen diese Liganden nur sehr selten über ein so stark delokalisiertes π -System wie die Porphyrine. Dieses delokalisierte π -System ermöglicht dem Häm und den Nicht-Häm-Porphyrinen erst die Stabilisierung der für den katalytischen Prozess notwendigen reaktiven Zwischenstufen. So ist es also wichtig, solche zyklischen Nicht-Porphyrin-Systeme als Liganden zur Synthese von Eisenkomplexen, sowie deren Oxo-Eisen-Spezies zu untersuchen. Die einzigen bisherigen Vertreter dieser Komplexe sind die Cyclamderivate 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan-1-acetat (Cyclam-acetat)^[50] und 1,4,8,11-Tetramethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan (TMC)^[51].



Bei dem Cyclam-acetat konnte die aus dem Eisen(III)-Komplex durch Ozonolyse bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gebildete Oxo-Eisen(IV)-Spezies nur mittels Mössbauer-Spektroskopie und durch das Auftauchen einer neuen Absorptionsbande im UV/Vis-Absorptionsspektrum bei 676 nm charakterisiert werden. Aus der Lage des neuen Absorptionsmaximums 676 nm und dem vergleichbaren Absorptionsmaximum von „Compound I“ von 650 nm wurde auf das entstehen eines Oxo-Eisen(IV)-Komplexes geschlossen. Aufgrund der geringen Ausbeute von 23 % bezogen auf das gesamte Eisen in der Lösung und der geringen Stabilität waren weitere Analysen nicht

möglich. Jedoch werden bei der Reaktion des Eisen(III)-Cyclam-acetat-Komplexes mit Alkenen bei Anwesenheit von *m*-CPBA als Sauerstoffdonator Epoxide gebildet. Auch das deutet auf das Entstehen eines Oxo-Eisen(IV)-Cyclam-acetat-Komplex als Intermediat hin, zumal die Reaktion nicht stöchiometrisch sondern katalytisch abläuft.

Beim TMC konnte der Eisen(III)-TMC-Komplex mit Iodosylbenzol in Acetonitril bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgreich dargestellt werden. Bei der Bildung des Oxo-Eisen(IV)-Komplexes wird eine neue Absorptionsbande im UV/Vis-Absorptionsspektrum bei 820 nm detektiert (Abb. 15, A). Dabei ist die Zunahme der Absorption bis zu einem Molverhältnis von 1:1 direkt proportional der Iodosylbenzolkonzentration (Abb. 15, B).

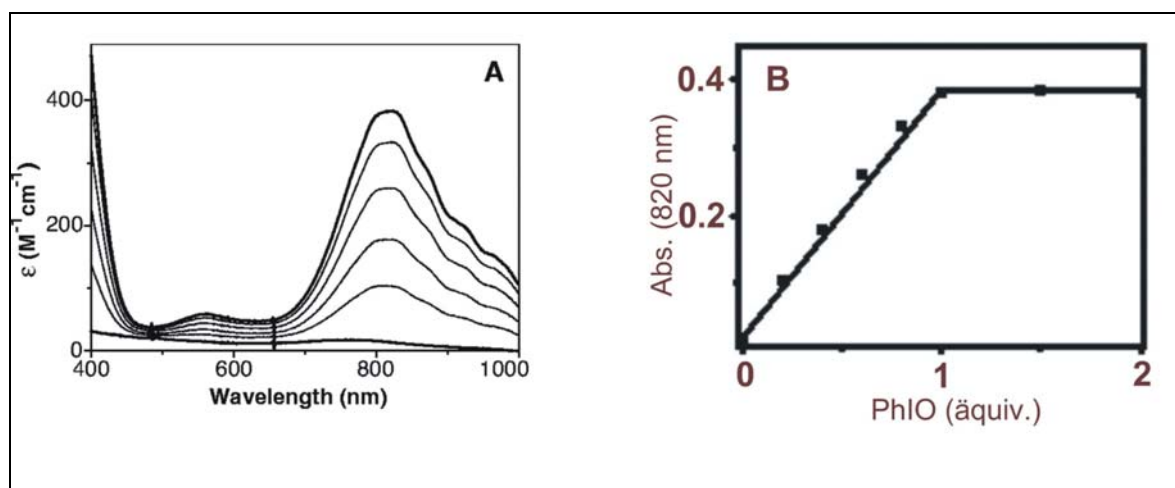


Abb. 15: (A) Darstellung des UV/Vis-Absorptionsspektrums der Reaktion von $\text{Fe(II)(TMC)(CF}_3\text{SO}_3)$ mit PhIO in Schritten zu jeweils 0.2 Moläquivalenten PhIO; (B) Veränderung der Absorption bei 820 nm in Abhängigkeit der eingesetzten Moläquivalente PhIO

Eine weitere Zugabe von Iodosylbenzol führt zu keiner weiteren Veränderung im UV/Vis-Absorptionsspektrum. Die Bildung dieses Oxo-Eisen(IV)-Komplexes gelang mit vergleichbarer Ausbeute auch mit Wasserstoffperoxid, ohne dass eine anschließende Abreaktion zu beobachten war. Das alles deutete auf einen sehr stabilen Oxo-Eisen(IV)-Komplex hin. Diese Annahme wurde dadurch bestätigt, dass von diesem Oxo-Eisen(IV)-TMC-Komplex neben ESI-Massenspektren auch, und das zum ersten mal für ein Nicht-Porphyrin-System, stabile Einkristalle für eine Röntgenstruktur erhalten werden konnte (Abb. 16).

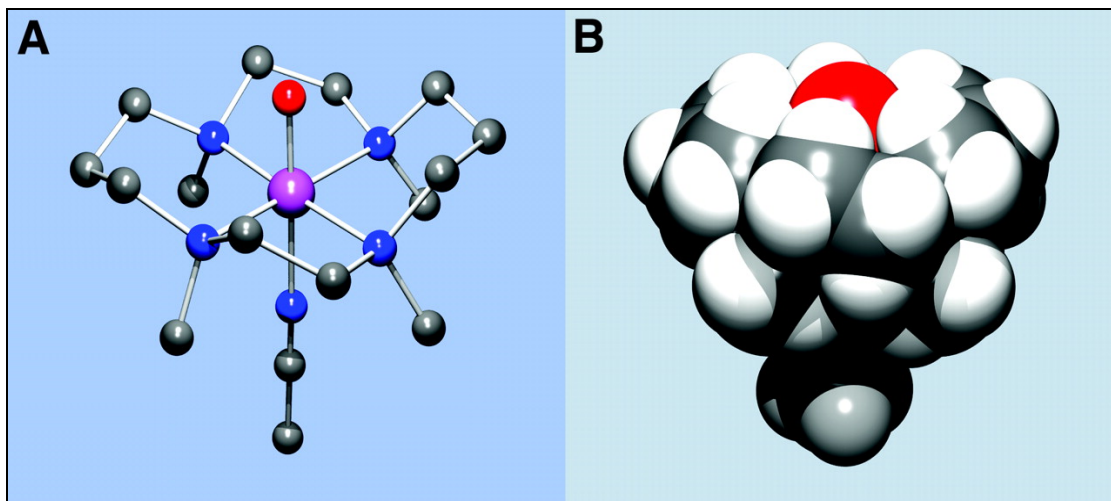


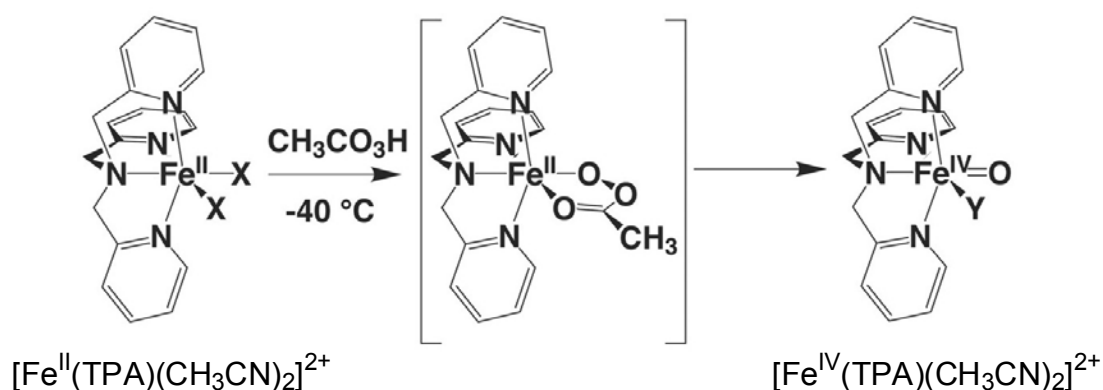
Abb. 16: Darstellung der Struktur von $(\text{CH}_3\text{CN})(\text{TMC})(\text{Fe}(\text{IV})=\text{O})^{2+}$: (A) aus Röntgenstrukturdaten ohne Darstellung der Wasserstoffe, (B) als Kalottenmodell

Der Oxo-Eisen(IV)-Komplex war bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ in Acetonitril über Wochen stabil. Temperaturen größer $-40\text{ }^\circ\text{C}$ führten jedoch zu seiner Zersetzung. Seine große Stabilität resultiert aus der enormen Abschirmung der Oxo-Eisen(IV)-Einheit. So halten die am Stickstoff gebundenen Methylgruppen den aliphatischen Ring in einer starren Trichterstruktur (Abb. 16, A), während das Acetonitril diese Trichterstruktur wie einen Stopfen von unten verschließt. Der obere Zugang wird durch die ausgebildeten C-H-O-Wasserstoffbrücken abgeschirmt (Abb. 16, B). Letztere sorgen wohl durch die Möglichkeit der Wasserstoffabstraktion bei höheren Temperaturen für die Zersetzung des Komplexes.

1.5.3 Darstellung, Nachweis und Reaktionen eines nicht-zyklischen Nicht-Porphyrin-Oxo-Eisen(IV)-Komplexes

Der Arbeitsgruppe um Münck, Nam und Que ist es auch gelungen, einen Oxo-Eisen(IV)-Komplex zu erhalten, der weder ein konjugiertes π -System wie das Häm oder die Porphyrine besitzt, noch über eine zyklische Struktur verfügt. Erhalten wurde dieser Oxo-Eisen(IV)-Komplex aus dem Eisen(II)-Komplex des Tris-(2-pyridylmethyl)-amin (TPA) durch Reaktion mit *m*-CPBA oder Peressigsäure in Acetonitril bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$

[52]



Auch hier konnte die Bildung der Oxo-Eisen(IV)-Spezies wieder mit Hilfe der UV/Vis-Absorptionsspektroskopie verfolgt werden. Dabei ist das Entstehen eines neuen Absorptionsmaximums bei 724 nm zu beobachten (Abb. 17, A).

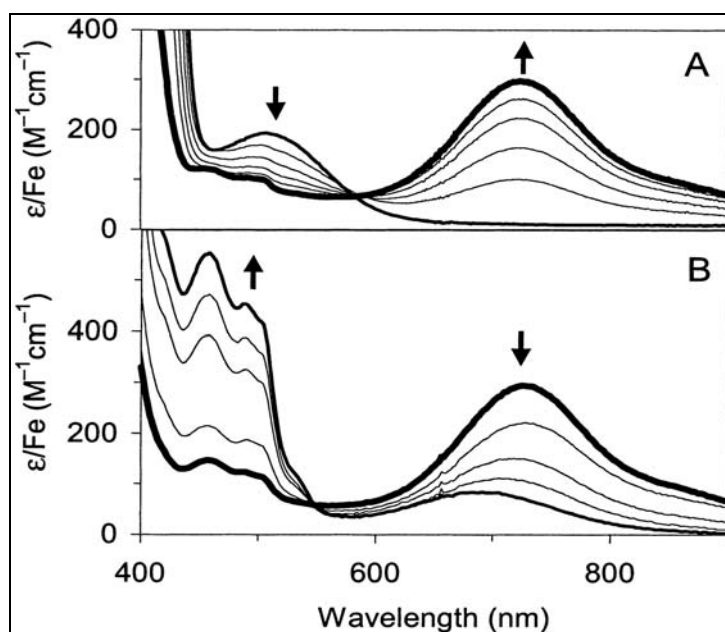
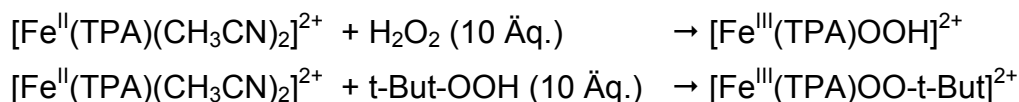


Abb. 17: (A) Darstellung des UV/Vis-Spektrums der Reaktion von $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPA})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$ mit Peressigsäure in Acetonitril bei -40°C , (B) Darstellung des UV-Absorptionsspektrums bei der Erwärmung von $[\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}(\text{TPA})]^{2+}$ auf 10°C

Bei Durchführung dieser Reaktion mit anderen Sauerstoffdonatoren wie Wasserstoffperoxid^[53] oder *t*-But-OOH^[54] konnten nur die entsprechenden Eisen(III)-Verbindungen erhalten werden.



Der synthetisierte Oxo-Eisen(IV)-Komplex zeigt eine ähnliche thermische Stabilität wie der in Kapitel 1.5.2 beschriebene Oxo-Eisen(IV)-Komplex. Jedoch wird er nicht wie das $(\text{CH}_3\text{CN})(\text{TMC})(\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O})^{2+}$ durch Wasserstoffabstraktion zersetzt, sondern er reagiert zu einer dimeren Eisen- μ -Oxo-Spezies ab (Abb. 18).

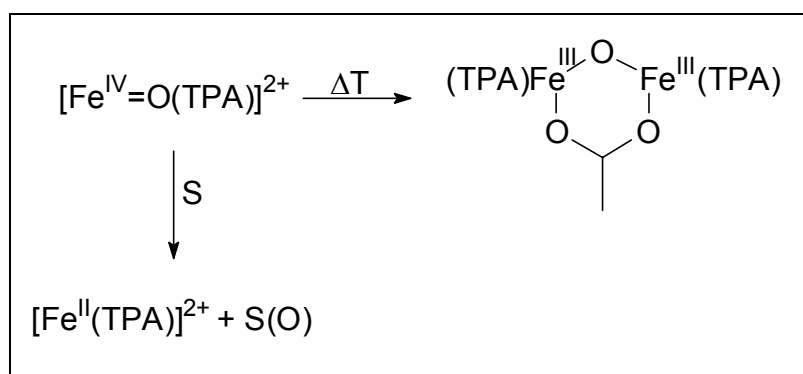


Abb. 18: Reaktionsschema der Reaktionen von $[\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}(\text{TPA})]^{2+}$ bei Erwärmung (ΔT) und Reaktion mit Sauerstoffakzeptoren (S) wie Alkene oder Thioanisole.

Des Weiteren zeigt die Reaktion des Oxo-Eisen(IV)-Komplexes $[\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}(\text{TPA})]^{2+}$ mit Alkenen oder Thioanisole die Rückbildung des Eisen(II)-Komplexes $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPA})]^{2+}$ und der entsprechenden Epoxide bzw. des Sulfoxids.

2 PROBLEMSTELLUNG

Es wurden bisher bei vielen Eisen(III)-Komplexen katalasemimetische Eigenschaften postuliert.^{IV} Es ist aber bisher noch nicht gelungen, ein Katalasemimetikum auf der Basis eines Eisen(III)-Komplexes zu synthetisieren, das die in Kapitel 1.4 beschriebenen Anforderungen an ein „echtes“ Katalasemimetikum erfüllt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese systematisch variierten 14-gliedriger Stickstoffmakrozyklen und deren Eisen(III)-Komplexe, die dann auf ihre katalasemimetischen Eigenschaften hin untersucht werden sollten. Ziel ist es somit, Liganden zu synthetisieren, die zum einen in der Lage sind „freies“ Eisen in den Zellen zu komplexieren, um die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in den Zellen zu verringern^V und zum anderen sollen die so gebildeten Eisenkomplexe das in den Zellen als Folge der Zellatmungskette^{VI} kontinuierlich gebildete Wasserstoffperoxid abbauen, und so über einen zweiten Weg die Bildung von ROS in der Zelle zu vermindern.

Die Untersuchungen auf katalasemimetische Eigenschaften sollten dementsprechend aufgrund der möglichen Verwendung der Liganden bzw. Komplexe in biologischen Systemen oder als Modellsubstanzen zukünftiger Therapeutika in wässrigem Medium bei einem pH-Wert von 7.2 und bei sehr niedrigen Katalysator- ($\leq 6\mu\text{M}$) und Wasserstoffperoxidkonzentrationen ($\leq 500\mu\text{M}$) durchgeführt werden. Dabei sollten die dargestellten Komplexe in der Lage sein Wasserstoffperoxid in Sauerstoff und Wasser im Mol-Verhältnis 1:2 umsetzen. Sollte dies gelingen, sind die entsprechenden Komplexe mit den in der Einleitung beschriebenen Verfahren darauf zu untersuchen, ob dieser katalytische Prozess in einem der Katalase ähnlichen Mechanismus abläuft, da nur dann von einem „echten“ Katalasemimetikum gesprochen werden kann.

Die so dargestellten Liganden und Komplexe sollen als Grundlage für die Planung weiterführende Untersuchungen und Synthesen zukünftiger eventuell verbesserter Katalasemimetika dienen.

^{IV} Kap. 1.4

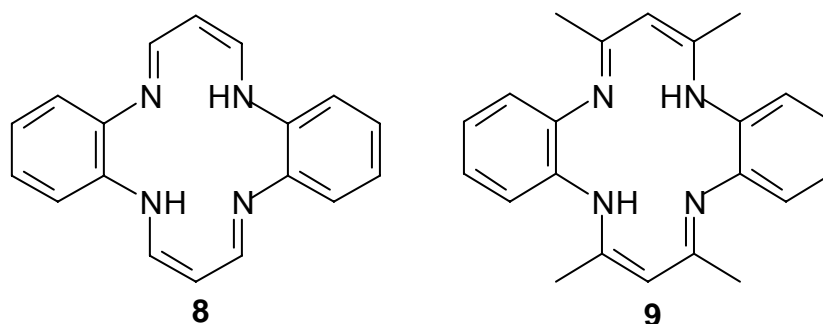
^V Kap. 1.1

^{VI} Kap.1

3 DARSTELLUNG DER LIGANDEN UND METALLKOMPLEXE

3.1 SYNTHESE DER MAKROZYKLISCHEN LIGANDEN

Als Grundlage für die verschiedenen synthetisierten Liganden diente der von Hiller^[55] dargestellte Ligand **8** (TAA) und der von L' Eplattenier^[56] beschriebene Ligand **9** (TMTAA).



Dabei handelt es sich bei Ligand **8** um ein planares 14-gliedriges Tetraazaannulen welches über 2 Aromaten verfügt, die für ein über das gesamte Molekül delokalisiertes π -System sorgen. Und bei Ligand **9** um ein gewinkeltes in einer Sattelstruktur vorliegendes Molekül. Beide Liganden sind in der Lage Eisen zu komplexieren und bei dem entstehenden Eisenkomplex die äquatorialen Koordinationsstellen zu besetzen^[57,58].

Eine Modifikation dieser Verbindungen sollte sowohl zu einer erhöhten Wasserlöslichkeit als auch zu einer erhöhten Elektronendichte des Annulenringes führen. Die Verbesserung der Wasserlöslichkeit war aufgrund der Wasserunlöslichkeit der Liganden **8** und **9** für Untersuchungen in biologischen oder zumindest zellähnlichen Systemen von großer Bedeutung. Ein weiteres Ziel war die Vermeidung der Bildung potentieller μ -Oxo-Komplexe durch Substitution mit sterisch anspruchsvollen Gruppen.

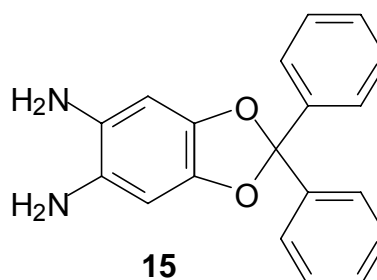
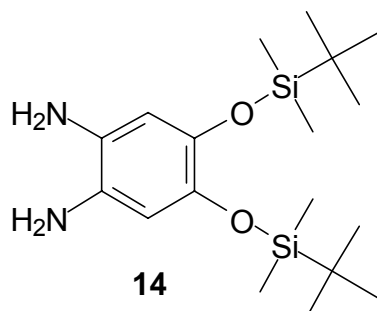
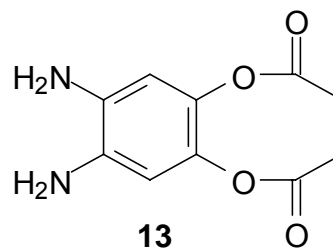
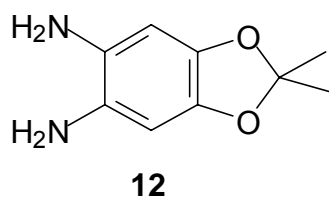
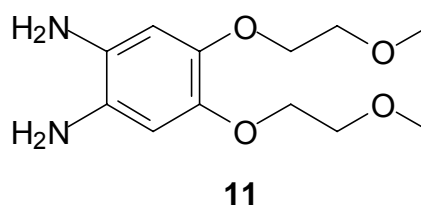
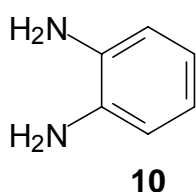
Die Variationen der Grundgerüste **8** und **9**, sollte aus Synthese-Gründen an den Aromaten durchgeführt werden.

Für die Darstellung der zwei unterschiedlichen Grundgerüste wurden vereinfacht folgende Synthesemethoden verwendet:

Baustein A + Baustein B (Propinal) → Ligand (TAA-Typ)

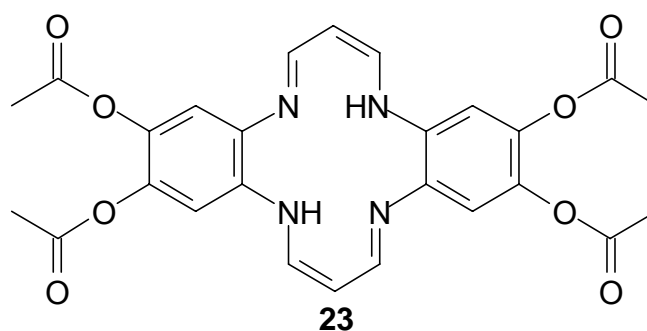
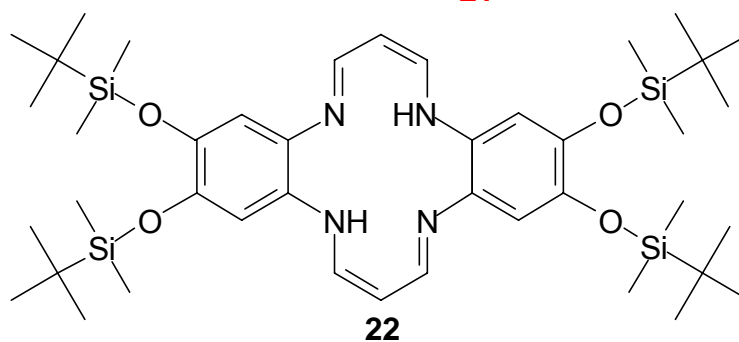
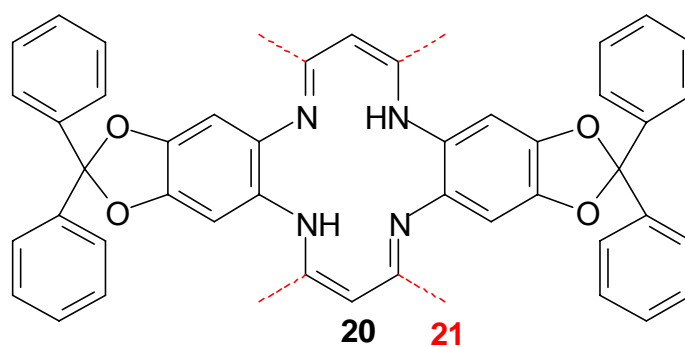
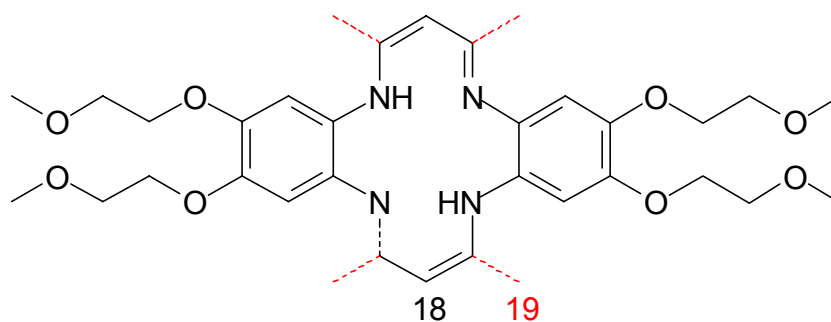
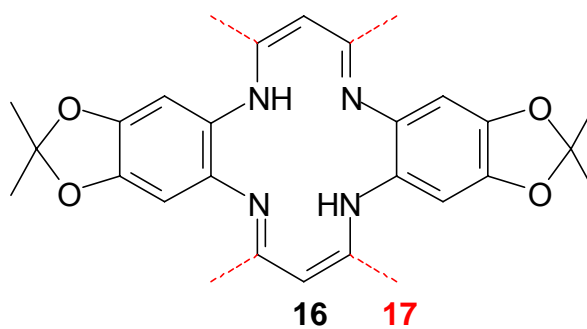
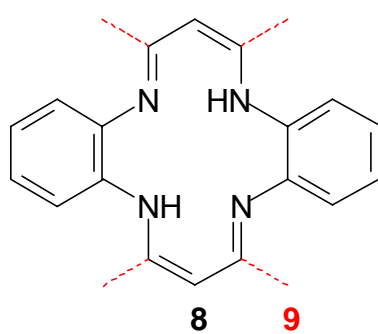
Baustein A + Ni(Ac)₂ + Acetylaceton → Ni-Komplex (TMTAA-Typ)
→ Ligand (TMTAA-Typ)

Als Baustein A wurden folgende Verbindungen synthetisiert und verwendet :



Die Verbindungen **14** und **15** sollten dazu dienen nach dem Ringschluss durch Abspaltung der Schutzgruppen das freie Tetraol des Liganden zu erhalten, welches dann wieder als Ausgangsstoff zur Darstellung einer Vielzahl anderer Liganden entsprechenden Typs dienen sollte.

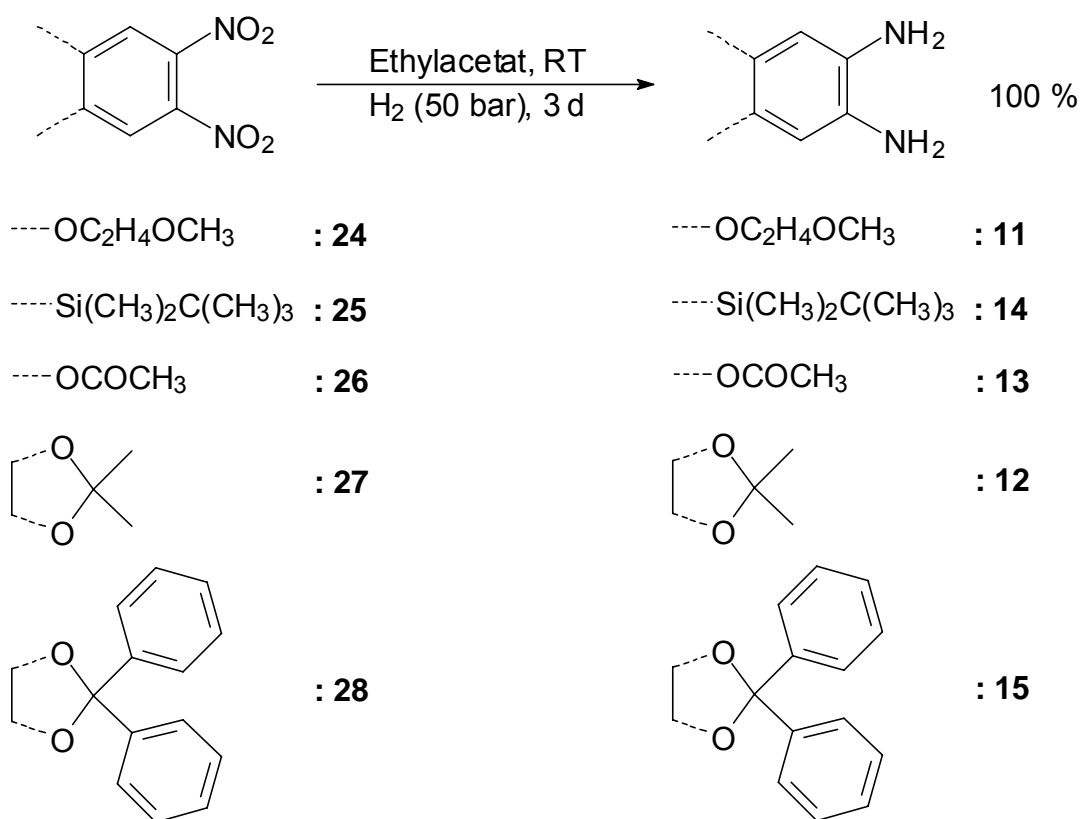
Ursprünglich war die Synthese folgender, jeweils auf **8** und **9** basierender, Liganden geplant (Liganden mit den durch gestrichelte Linien angedeuteten Methylgruppen entsprechen dem TMTAA-Typ, ohne diese Methylgruppen dem TAA-Typ):



3.1.1 Darstellung der Ligandenbausteine

3.1.1.1 Darstellung der Ligandenbausteine A

Die Darstellung der nicht käuflichen Diamine^{VII} (Ligandbaustein A) erfolgte in einem Autoklaven bei Raumtemperatur, einem Wasserstoffdruck von 50 bar, innerhalb von drei Tagen unter der Verwendung von Ethylacetat^{VIII} als Lösungsmittel und Palladium auf Aktivkohle als Katalysator aus den entsprechenden Dinitroverbindungen^[59].



Diese Reaktion fand in allen Fällen mit quantitativer Ausbeute statt.

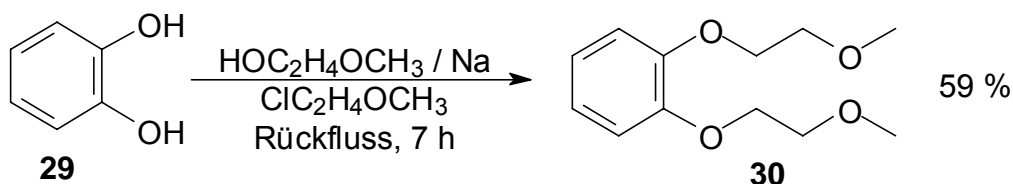
Es zeigte sich, dass alle so erhaltenen Diaminverbindungen sehr sauerstoffempfindlich sind, daher wurden sie direkt nach der Darstellung, Reinigung

^{VII} Ausschließlich o-Phenylendiamin (**10**) war käuflich

^{VIII} Lediglich bei Verbindung **28** musste, aufgrund der schlechten Löslichkeit THF als Lösungsmittel verwendet werden

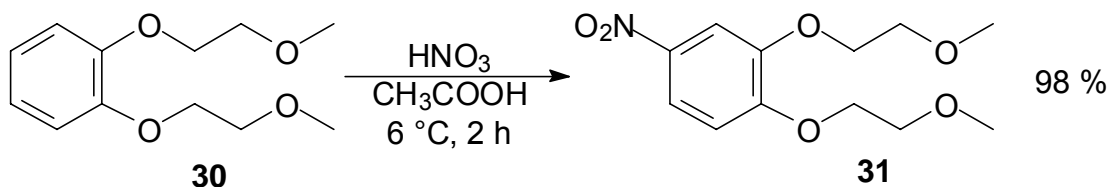
und Charakterisierung^{IX} zu den Liganden des TAA-Typs oder des TMTAA-Typs umgesetzt.

Als Ausgangssubstanz der synthetisierten Dinitroverbindung **24** diente Brenzkatechin **29** welches zur Darstellung von **30** mit Natrium und 2-Methoxyethylchlorid im Rahmen einer von Budesinsky und Valenta beschriebenen Williamson'schen Ethersynthese umgesetzt wurde^[60].

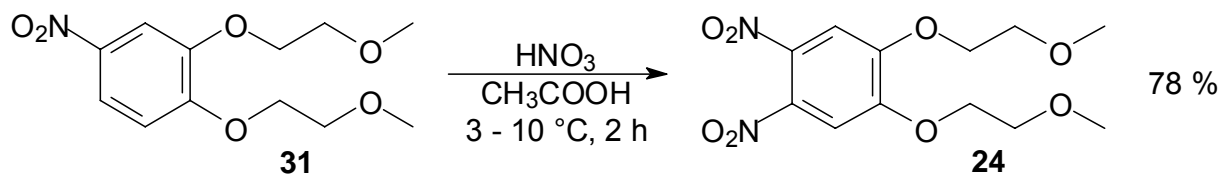


Das entstandene 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-benzol (**30**) konnte dann destillativ gewonnen werden.

Dieser Ether wurde nach Page und Clinton^[61] nun mit Hilfe eines Gemisches aus Salpetersäure und Eisessig bei 6 °C innerhalb von zwei Stunden zum 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol (**31**) umgesetzt.

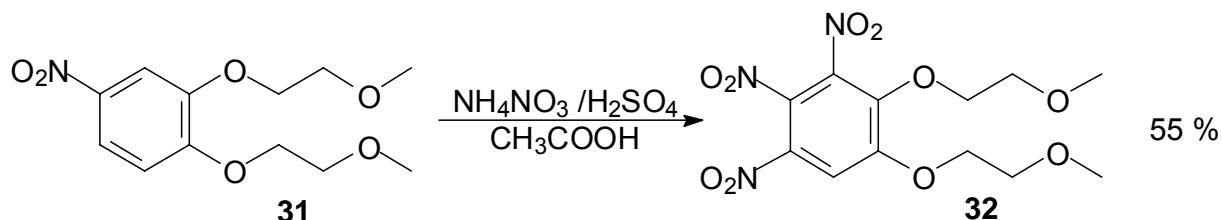


31 reagierte nun, nach einer adaptierten Methode von de Sloof^[62], mit einer konzentrierteren Mischung von Salpetersäure in Eisessig bei 3 – 10 °C innerhalb von 3 ½ Stunden zu **24**. Dabei konnte kein weiteres Isomer gefunden werden.



^{IX} Aufgrund Ihrer geringen Stabilität fand die Charakterisierung der Diamine in der Regel nur durch NMR-Spektroskopie statt.

Die in der Literatur beschriebene Umsetzung von **31** mit Ammoniumnitrat und konzentrierter Schwefelsäure in Eisessig nach Budesinsky^[63] führte bei einer Ausbeute von 55 % ausschließlich zu 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-3,4,5-trinitrobenzol (**32**).

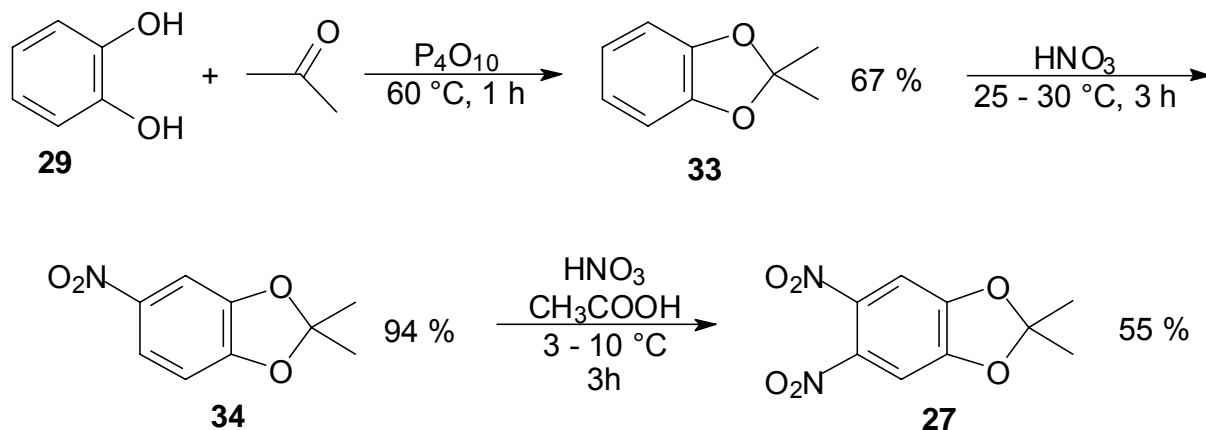


Aus **24** konnte nun mittels der schon beschriebenen katalytischen Hydrierung **11** gewonnen werden.

Für die anderen Ligandeneinheiten (**12**, **13**, **14**, **15**) diene 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-1,3-benzdioxol (**27**) als Ausgangsverbindung.

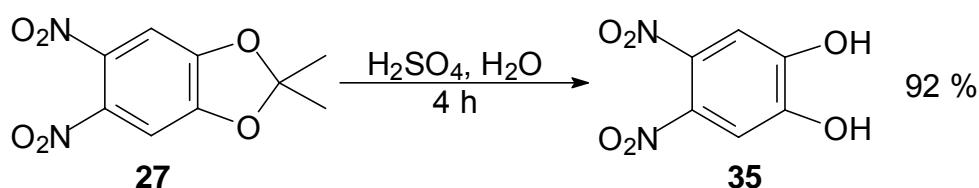
Zur Darstellung von **27** wurde zuerst Brenzkatechin (**29**) und Aceton mit Hilfe von Phosphorpentoxid bei 60 °C kondensiert. Dabei wurde das 2,2-Dimethyl-1,3-benzdioxol (**33**) gebildet. Danach fand die erste Nitrierung, die Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-benzdioxol (**34**), mit 34 proz. Salpetersäure bei 25 – 30 °C innerhalb von drei Stunden statt^[62].

Anschließend wurde **27** analog der Darstellung von **24** hergestellt.

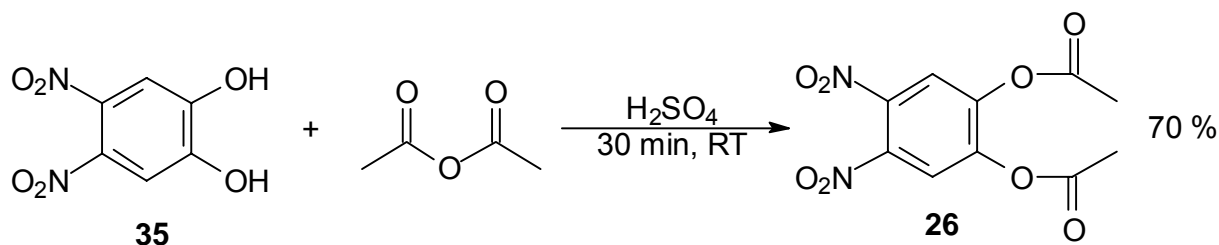


Die Ausbeute von 55 % im letzten Schritt ist darauf zurückzuführen, dass es bei der Aufbereitung zur sauer katalysierten Acetalspaltung und somit der Bildung von 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol (**35**) kommt.

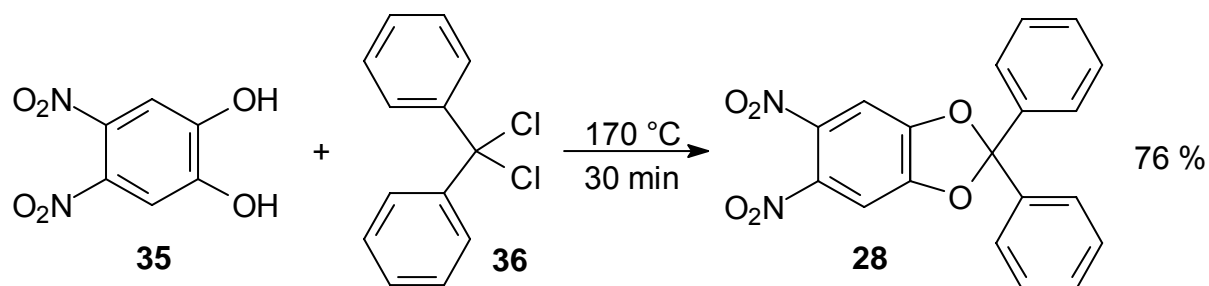
Um die Ligandenbaustein A Vorstufen **25**, **26** und **28** zu erhalten wurde zuerst bei **27** in Schwefelsäure eine quantitative Acetalspaltung durchgeführt, um **35** zu erhalten.



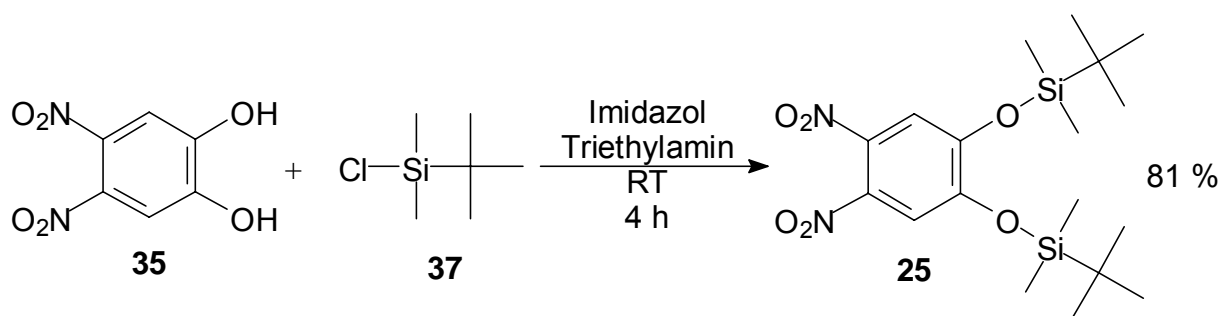
Durch Veresterung von **35** in Essigsäureanhydrid wurde analog der Darstellung von 4-Nitro-1,2-phenylen-diacetat durch van Erp^[64] innerhalb einer halben Stunde bei Raumtemperatur **26** erhalten.



28 wurde aus **35** in Anlehnung an die Synthese von 2,2-Diphenyl-benz-1,3-dioxol nach Bengtsson und Högborg^[65] durch eine lösungsmittelfreie Reaktion mit α,α -Dichlordiphenylmethan (**36**) bei 170 °C innerhalb von 30 Minuten dargestellt.



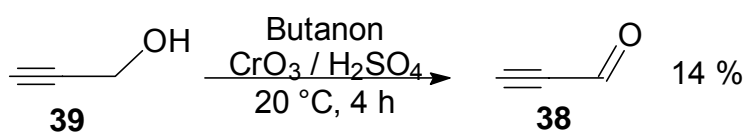
Die Darstellung von **25** erfolgte, indem **35** mit *Tert.*-butyl-dimethyl-silylchlorid (**37**) in einem Gemisch aus Imidazol und Triethylamin in DMF bei Raumtemperatur vier Stunden reagierte^[66].



3.1.1.2 Darstellung des Ligandenbausteins B

Der Ligandenbaustein B, das Propinal (**38**) wurde auf zwei verschiedene Arten aus dem Propinol (**39**) hergestellt.

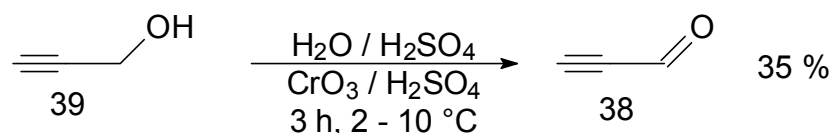
Bei der ersten Methode nach einer Vorschrift von Veliev und Guseinov^[67] wurde **39** in 2-Butanon mit Chromschwefelsäure bei 20 °C in vier Stunden zu **38** oxidiert, und nach Abtrennung der wässrigen Phase durch Destillation gewonnen.



Es zeigte sich jedoch, dass **38** nicht von 2-Butanon destillativ zu trennen war. Es konnte so nur eine Reinheit von 50 % erreicht werden. Des Weiteren führte die Aufbereitung des Reaktionsgemisches zu sehr großen Ausbeuteverlusten, da Propinal wegen seines Siedepunktes von 54 °C auch bei Raumtemperatur bzw. 20 °C eine sehr große Flüchtigkeit besitzt. Die Verringerung der Reaktionstemperatur führte zu keinen höheren Ausbeuten.

Daher wurde diese Synthese durch die Darstellung nach Sauer ersetzt^[68].

Bei dieser Synthese wurde eine wässrige Lösung von **39** bei 0 – 5 °C in verdünnte Schwefelsäure gegeben und anschließend bei 2 – 10 °C innerhalb von drei Stunden mit einer verdünnten Chromschwefelsäure versetzt. Dabei wurde, um das entstandene Produkt **38** aus dem Reaktionsgemisch zu treiben, bei einem verminderten Druck von $\sim 70 \cdot 10^5$ Pa kontinuierlich Stickstoff eingeleitet. **38** wurde dann, lösungsmittelfrei und rein, in nachgeschalteten Kühlfallen kondensiert.



Der zweite Ligandenbaustein B das 2,4-Pentadion brauchte nicht synthetisiert zu werden, da es kommerziell erhältlich ist.

3.1.2 Ringschlussreaktionen

3.1.2.1 Darstellung der Liganden des TAA-Typs

Die von Hiller^[55] beschriebene Synthese von **8** aus o-Phenylendiamin (**10**) und Propinal (**38**) in DMF bei Rückfluss wurde von mir insoweit verändert, dass als Lösungsmittel Ethanol diente. Durch die Verwendung von Ethanol gestaltete sich die

Aufbereitung der Produkte sehr viel einfacher und die Ausbeute konnte bei **8** von 24 % auf 30 %, und bei **18** sogar von 9% auf 34 % verbessert werden. Prinzipiell lässt sich die Synthese der Liganden **8**, **18**, **16** und **20** mit folgendem in Abbildung 19 gezeigtem Darstellungsschema zusammenfassen:

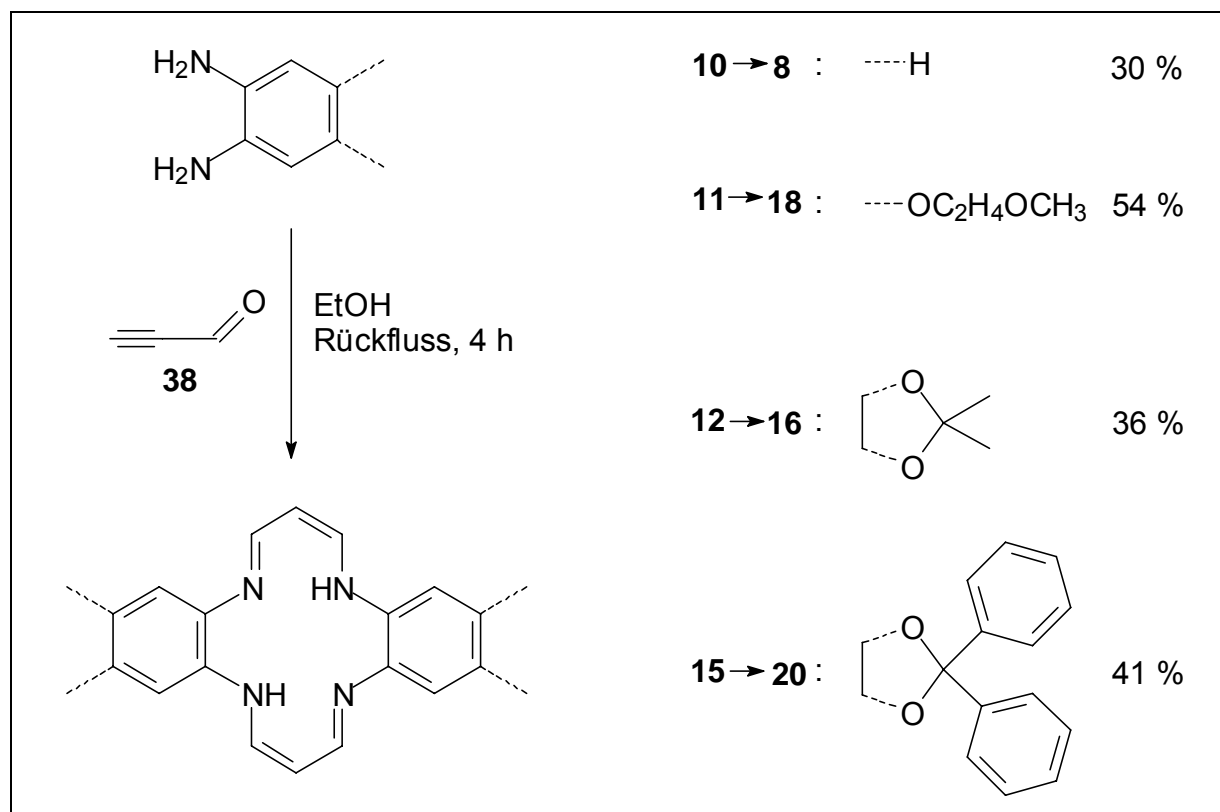


Abb. 19: Darstellung des Syntheseschemas zur Darstellung der Liganden des TAA-Typs

Als einziges Diamin war **15** in Ethanol nur schwer löslich. Die entstehende Aufschlammung wurde aber dessen ungeachtet mit ethanolischer Propinallösung versetzt. Dabei löste sich der Niederschlag zuerst auf, was auf die Bildung des in Abbildung 20 dargestellten Intermediats deutet, bevor das Produkt als feinkristallines fast amorphes Pulver anfiel. Dieses Intermediat entsteht dadurch, dass die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung sehr viel reaktiver als die Aldehydfunktion ist, und schneller als diese mit der Amingruppe des Diamins reagiert. Erst anschließend reagiert die Aldehydgruppe, bei Zufuhr von Energie, mit weiterem Diamin zur zyklischen Endverbindung, dem Liganden des TAA-Typs^[55].

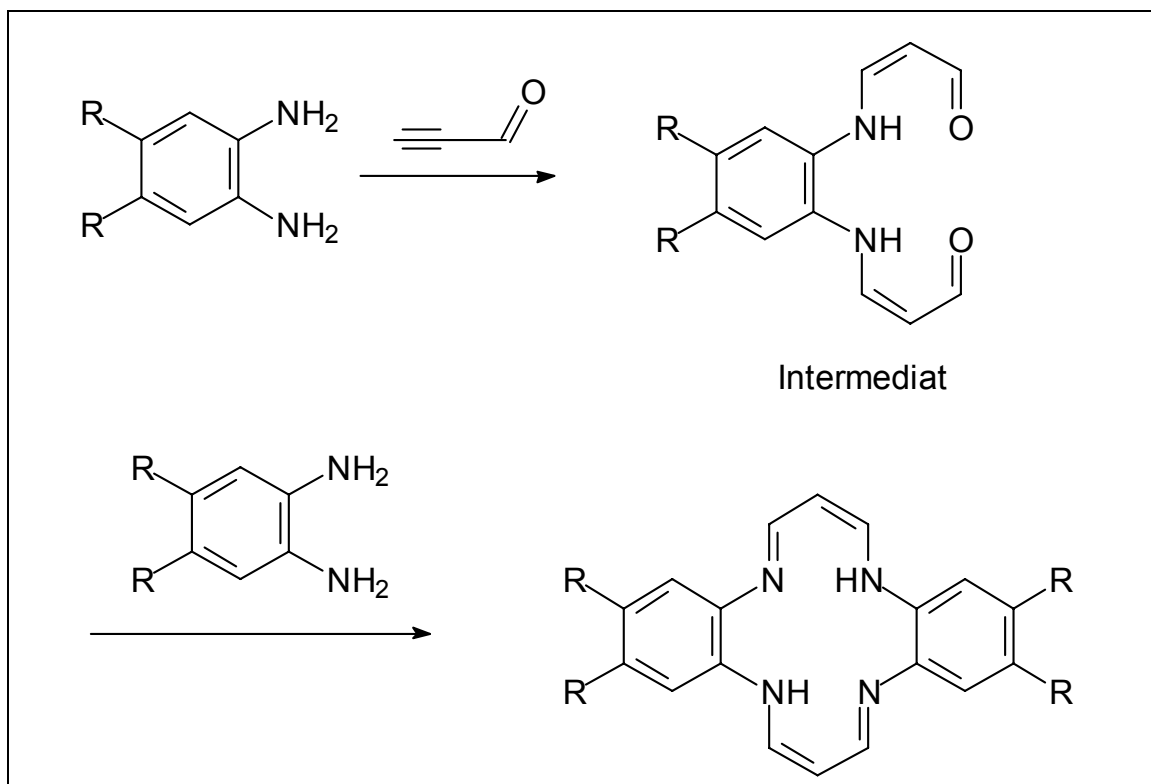
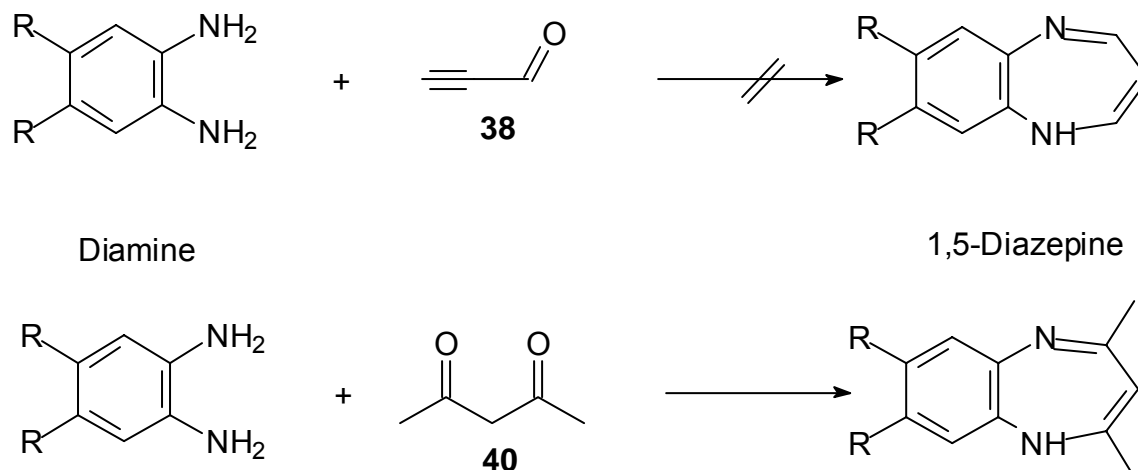


Abb. 20: Darstellung des allgemeinen Reaktionsmechanismus bei der Darstellung der Liganden des TAA-Typs

Die Darstellung der Liganden **22** und **23** konnte auf diese Weise nicht realisiert werden, da sich in beiden Fällen ein nicht zu charakterisierendes Produktgemisch bildete.

3.1.2.2 Darstellung der Liganden des TMTAA-Typs

Im Gegensatz zu dem Ligandenbaustein B, dem Propinal (**38**), der bei der Synthese von Liganden des TAA-Typs verwendet wird, verfügt der Ligandenbaustein B zur Darstellung der Liganden des TMTAA-Typs, das Acetylaceton (**40**), über zwei gleiche funktionelle Gruppen, so dass das Diamin mit **40** zu einem 1,5 - Diazepin reagiert^[56].



Dieses Problem wurde durch die Verwendung der sogenannten Metall-Templatsynthese umgangen.

Bei der Metall-Templatsynthese handelt es sich um ein Verfahren, bei dem ein geeignetes Metallion eine Vorkoordinierung der Reaktanden durchführt. Dabei ist die Suche nach einem geeigneten Metallion nicht trivial („It's usually more a matter of luck than judgment in finding a successful template ion.“)^[69]. Meist verwendet man in Anlehnung an die HSAB-Theorie zur Komplexbildung von weichen Donoratomen wie Stickstoff ein weiches Metallion wie Kupfer oder Nickel, während bei harten Donoratomen wie Sauerstoff häufig Eisen Verwendung findet. Jedoch ist neben dieser Eigenschaft die Größe des Metallions, sowie seine bevorzugte Koordinationszahl und Koordinationsgeometrie wichtig, da mit Hilfe dieser Eigenschaften die Vorkoordinierung der Reaktanden, und somit die Form und die Größe des Makrozyklus gesteuert wird.

In meinem Fall konnte, wie von L'Eplattenier^[56] beschrieben, Nickel als steuerndes Metallion verwendet werden. Dabei bildet sich, wie in Abbildung 21 zu sehen ist, zuerst ein Diamin-Nickel-Komplex bei dem die vier Stickstoffe das Nickelion quadratisch-planar komplexieren. Im nächsten Schritt wird nun **40** zugegeben und es kommt zur Kondensationsreaktion mit zwei benachbarten Aminfunktionen. Da die einzigen zugänglichen benachbarten Amingruppen aber zwei unterschiedlichen Diaminen gehören und es auf der gegenüberliegenden Seite des Metallions zur gleichen Reaktion kommt, entsteht der gewünschte Makrozyklus in Form des Nickelkomplexes. Dieser wird danach „entmetallisiert“ um den freien Liganden zu

erhalten. Die „Entmetallisierung“ findet im Falle der Nickel-Komplexe durch Einleitung von trockenem Chlorwasserstoff in eine Aufschlammung der Nickel-Komplexe in getrocknetem Ethanol statt. Dabei fällt nach einiger Zeit das Hydrochlorid des Liganden aus, während das Nickel als Nickelchlorid oder Nickeltetrachlorid in Lösung bleibt. Die Verwendung von getrockneten Lösungsmitteln, sowie wasserfreien Edukten ist von großer Wichtigkeit, da wie Jäger^[70] beschrieben hat, Verbindungen des TMTAA-Typs in wässrigen Säuren an der Azomethin-Doppelbindung gespalten werden und als Zersetzungsprodukte Nickelsalze und 1,5-Diazepine entstehen. Anschließend werden die Liganden-Hydrochloride in eine gesättigte Natriumcarbonat-Lösung gegeben. Dabei fallen die Liganden aus. Eine gesättigte Natriumcarbonat-Lösung ist notwendig, um den schon beschriebenen Prozess der Ligandenzersetzung zu verhindern. Nachdem die Liganden als gelber Feststoff ausfallen^x, werden sie rasch abfiltriert, da es ansonsten zu Reinsertion von Nickel kommen kann. Sollte das geschehen, was durch eine Grünfärbung des Feststoffes zu erkennen ist, muss die „Entmetallisierung“ wiederholt werden.

^x Alle dargestellten Liganden des TMTAA-Typs waren gelb oder gelb-orange.

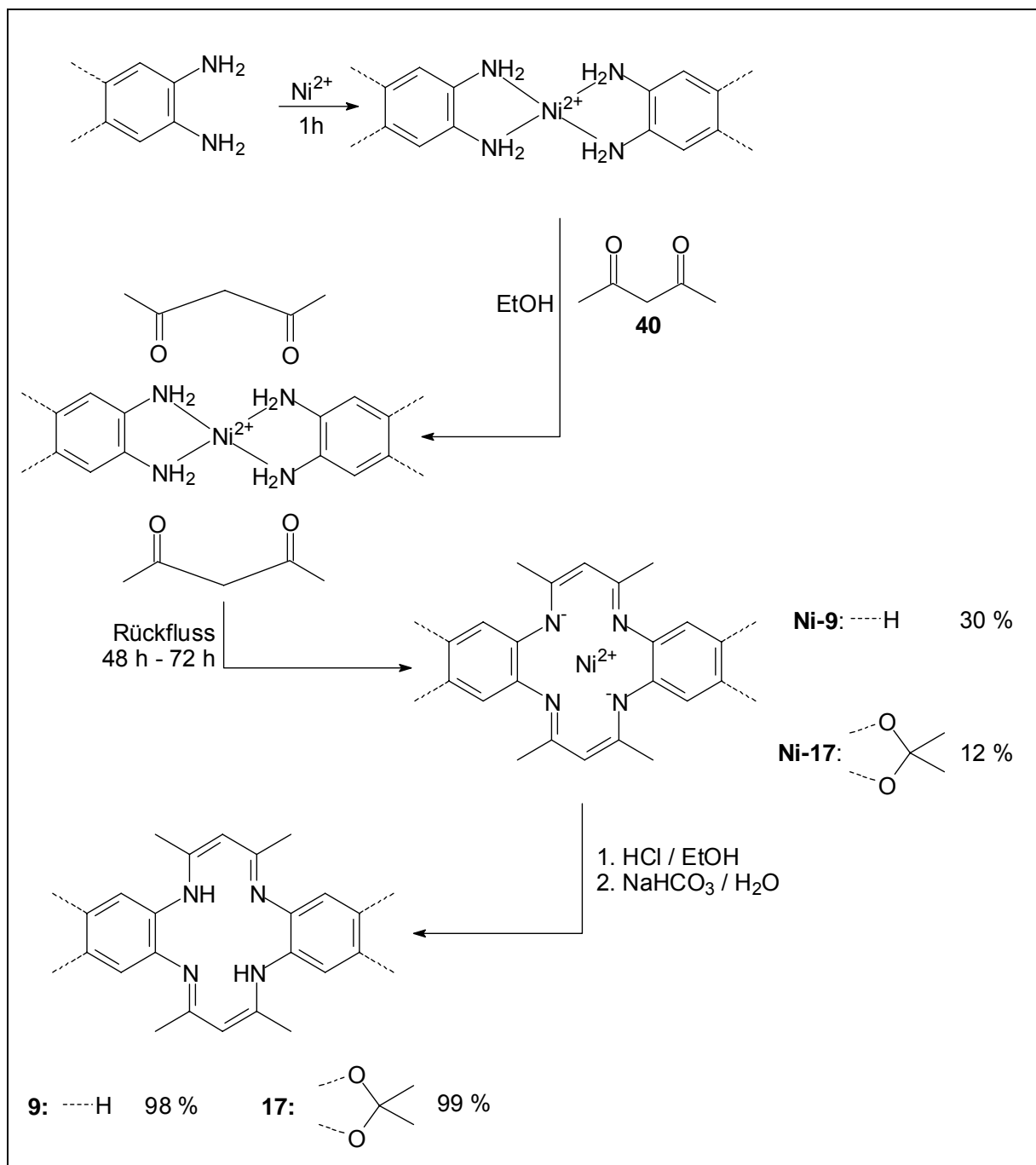


Abb. 21: Darstellung des Syntheseschemas zur Darstellung der Liganden des TMTAA-Typs

Die Synthese der Liganden **19** und **21** gelang nicht auf diese Weise. Als Alternative wurde zur Darstellung von **19** Kupfer als Templat-Metallion eingesetzt und die Templatsynthese ansonsten analog der Nickel-Templat-Methode durchgeführt. Jedoch wurde als Mittel der Entmetallisierung Kaliumcyanid oder Natriumsulfid statt Chlorwasserstoff eingesetzt. Kaliumcyanid sollte mit Kupfer das schwerlösliche Kupfercyanid und Natriumsulfid das schwerlösliche Kupfersulfid bilden, und der

gebildete Ligand durch Aufnahme in Chloroform gewonnen werden. Diese Versuche blieben erfolglos.

Da die Kupfer-Templat-Methode auch keine geeignete Methode zur Darstellung von **17** war, und das Benzophenonid-analogon **15** in seinen Reaktionen dem **12** nahezu entspricht, wurde auf die Synthese von **21** verzichtet.

3.2 DARSTELLUNG DER EISEN-KOMPLEXE

Bei der Komplexierung von Eisen durch die dargestellten Liganden wurden zwei grundsätzlich unterschiedliche Strategien verfolgt.

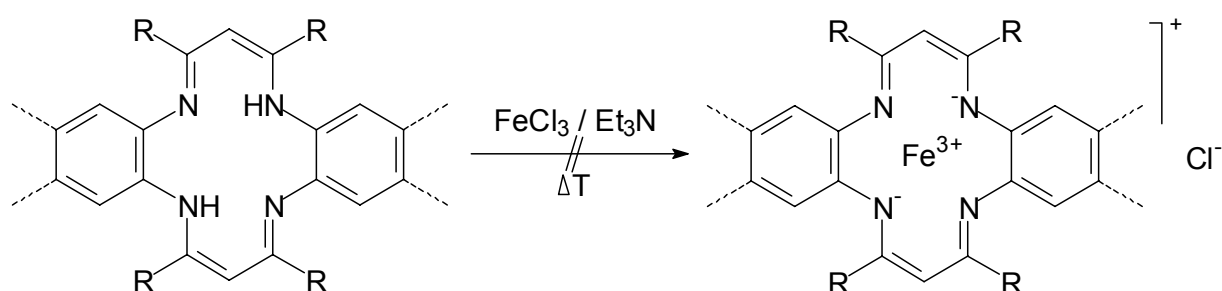
1. Die Komplexierung von Eisen(III) durch die Liganden unter zu Hilfenahme von Basen als Deprotonierungs-Reagenzien.
2. Die Komplexierung von Eisen(II) durch die Liganden, mit und ohne verschiedene Basen als Deprotonierungs-Reagenzien, und anschließende Oxidation des Eisens(II) zu Eisen(III).

Beide Methoden hatten gemeinsam, dass in trockenen Lösungsmitteln und unter Inertbedingungen gearbeitet wurde.

3.2.1 Syntheseversuche der Eisen(III)-Komplexe durch Komplexierung von Eisen(III)-Salzen

Die Synthese der Eisen(III)-Komplexe durch Komplexierung von Eisen(III) durch die Liganden direkt wurde für die Liganden **8**, **9**, **16** und **18** versucht. Als Eisen(III)-Salz wurde Eisen(III)-Chlorid verwendet. Dabei dienten THF, Acetonitril und Aceton als Lösungsmittel, und Triethylamin^[71] oder Butyllithium^[72] als Basen zur Deprotonierung des Liganden.

- a) Bei Verwendung von Triethylamin als Base wurde zuerst der Ligand gelöst, und dann entweder bei 23 °C oder 50 °C zuerst eine Eisen(III)-Chlorid-Lösung und sofort anschließend das Triethylamin zugegeben. Nachdem dieses Reaktionsgemisch noch einige Zeit rührte, wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit wenig kaltem Lösungsmittel gewaschen und danach getrocknet^{XI}.



8: R = H ----H

9: R = CH₃ ----H

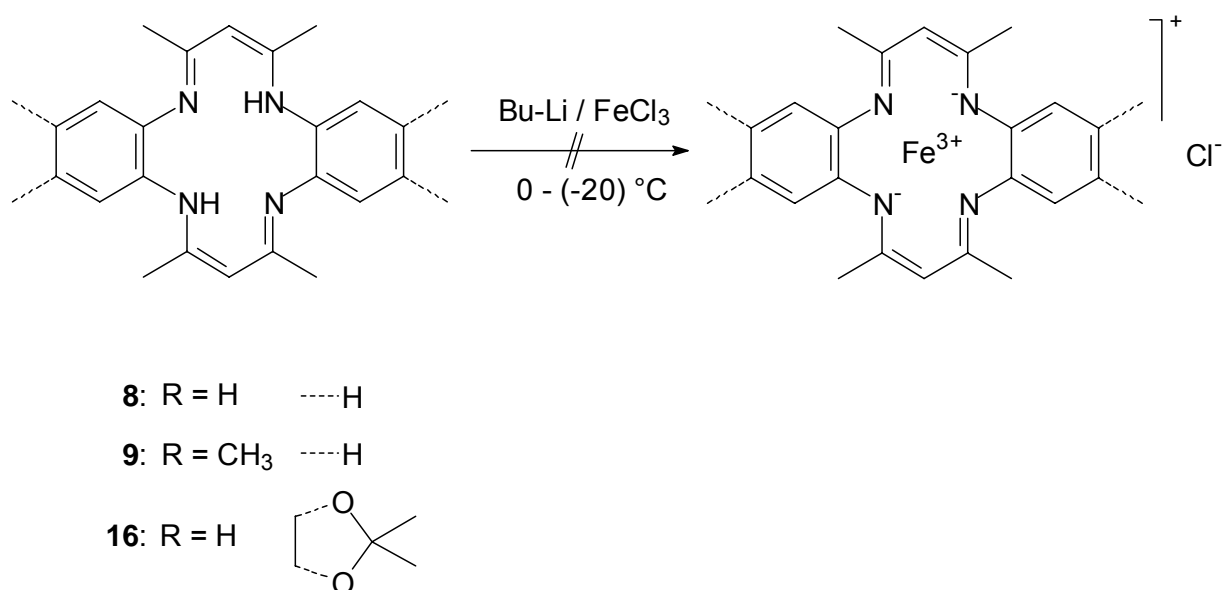
18: R = H ----OC₂H₄OCH₃

16: R = H

^{XI} Beispielhaft für diese Synthesemethode wird im Experimentellen Teil (Kap. 7) der Syntheseversuch des Eisen(III)-2,2,12,12-Tetramethyl-di-[1,3]-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i][1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-Chlorid (**Fe-16-Cl**) beschrieben.

Bei keinem der verwendeten Liganden konnte der entsprechende Eisen(III)-Komplex gewonnen werden. Es zeigten sich bei allen Versuchen deutlich unterschiedliche Eisenanteile im Produkt, was auf teilweise unvollständige Komplexierung hindeutet. Da auch eine Variation der Lösungsmittel und Reaktionszeiten keine befriedigenderen Ergebnisse erzielte, wurde daraufhin von dieser Methode Abstand genommen und die Base durch Butyllithium ersetzt.

- b) Bei der Verwendung von Butyllithium als Base wurde zuerst der Ligand in THF gelöst, und anschließend Butyllithium zugegeben. Nachdem dieses Gemisch einige Zeit bei Raumtemperatur oder 0 °C gerührt hatte, wurde Eisen(III)-Chlorid zugegeben und ca. drei Stunden bei –20 °C weitergerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch ruhen gelassen, so dass sich der gebildete Feststoff absetzen konnte, welcher anschließend abfiltriert, gewaschen und getrocknet wurde^{xii}.



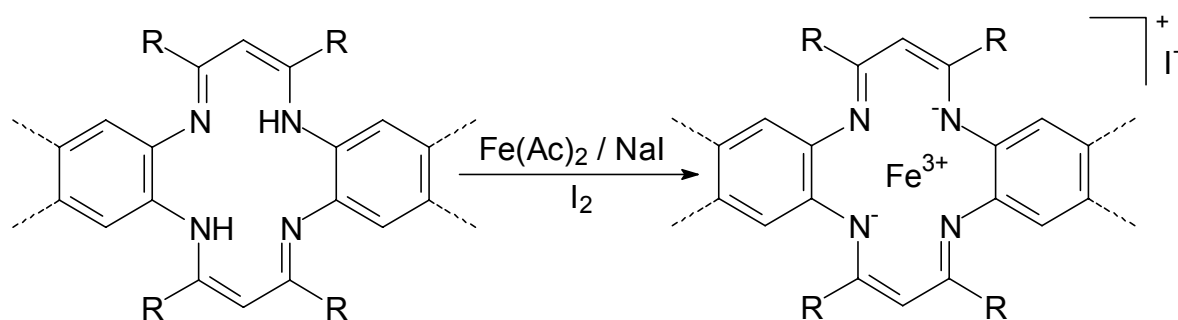
Die Ergebnisse entsprachen in etwa denen, welche bei der Verwendung von Triethylamin erzielt wurden. Auch hier ergab eine Variation der Reaktionszeit nicht die gewünschten Eisen(III)-Komplexe. Eine Veränderung bei den

^{xii} Beispielhaft für diese Synthesemethode wird im Experimentellen Teil (Kap. 7) der Syntheserversuch des Eisen(III)-6,8,15,17-Tetramethyl-dibenzo[*b,f*]-5,9,14,18-tetraaza[14]annulen-Chlorid (**Fe-9-Cl**) beschrieben.

Reaktionstemperaturen und –zeiten führte ebensowenig zum Ziel. Daher wurde die direkte Komplexierung nicht weiter verfolgt, sondern das zweistufige Verfahren, bei dem zuerst Eisen(II) komplexiert wird und der entstandene Komplex anschließend oxidiert wird, genutzt.

3.2.2 Synthese und Syntheseversuche der Eisenkomplexe im Zweischnittverfahren

Die Begründung für die Zweischnitt-Strategie bei der Darstellung der Eisen(III)-Komplexe liefert auch hier das HSAB-Prinzip. Nach diesen Überlegungen bevorzugt Eisen(II) Stickstoff eher als Liganden als das Eisen(III). Als Eisensalz zur Bildung der Eisen(II)-Komplexe diente Eisen(II)-Chlorid und Eisen(II)-Acetat. Aufgrund der Empfindlichkeit der entstehenden Eisen(II)-Komplexe, und da die Eisen(III)-Komplexe die angestrebten Zielverbindungen waren, wurde auf eine Isolierung der Eisen(II)-Komplexe verzichtet, und aus ihnen direkt im Rahmen eines Eintopfverfahrens der Eisen(III)-Komplex gebildet. Als Oxidationsmittel wurden in Anlehnung an die entsprechende Literatur entweder Iod^[73] oder Luftsauerstoff^[25,74] benutzt. Im Falle der Luftoxidation wurde als Gegenion das BF_4^- -Anion verwendet, welches vor Beginn der Oxidation als Tetraethylammoniumtetrafluoroborat $[(\text{Et})_4\text{NBF}_4]$ zugesetzt wurde. Bei der Oxidation mit Iod fiel als Gegenion das I^- -Anion an. Dieses Eintopfverfahren mit Jod als Oxidationsmittel konnte erfolgreich bei den Liganden **8**, **9** und **16** eingesetzt werden.

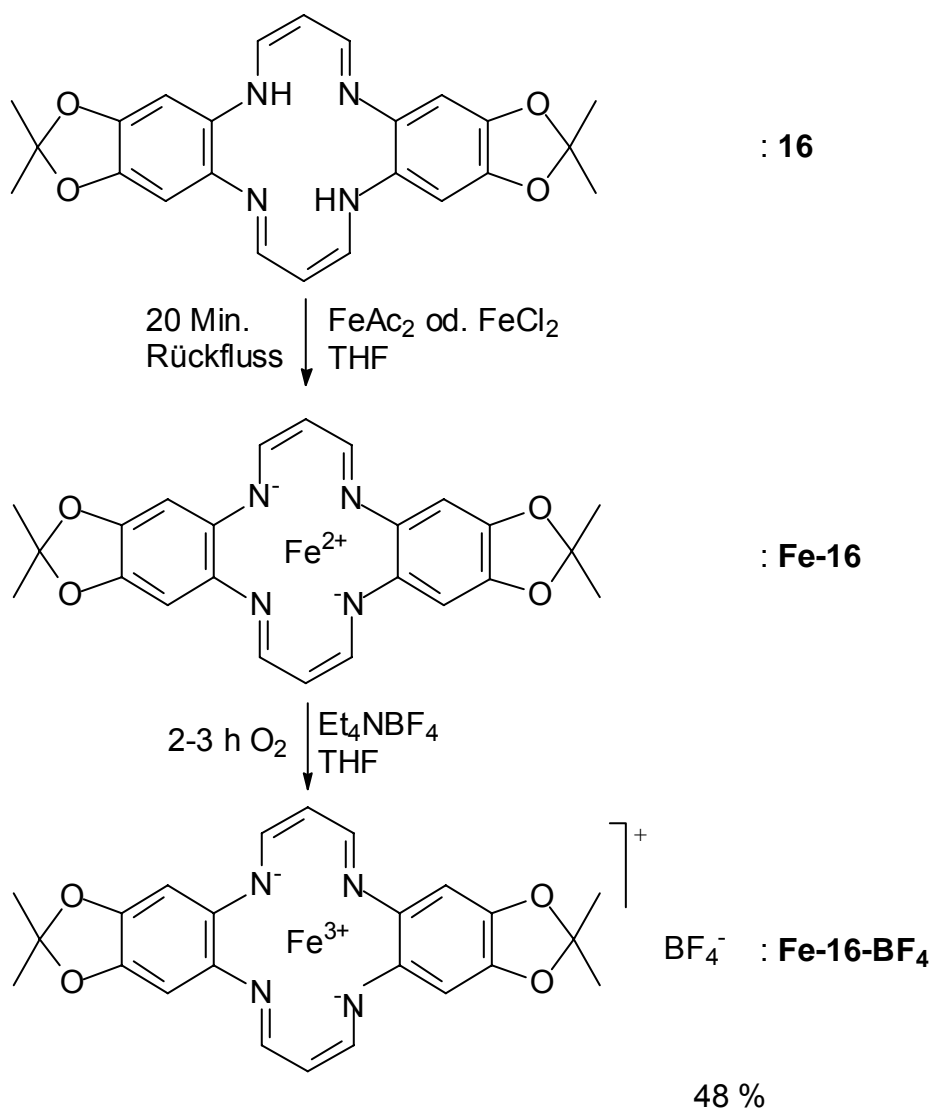


8: R = H	-----H	Fe-8-I: R = H	-----H	20 %
9: R = CH ₃	-----H	Fe-9-I: R = CH ₃	-----H	17 %
16: R = H		Fe-16-I: R = H		46 %

Die Verwendung dieses Verfahrens bei den anderen Liganden wie **17**, **18**, und **20** führte zwar zur Komplexierung des Liganden, jedoch war die mit Hilfe der Atomabsorptions-Spektroskopie (AAS) ermittelte Eisenkonzentration bei den Komplexierungsversuchen von **17** und **20** viel zu niedrig. Daher kann davon ausgegangen werden, dass sowohl der Eisenkomplex, als auch noch nicht komplexierter Ligand vorlagen. Bei **18** streuten die Werte für den Anteil des Eisens in der Komplexverbindung bei mehrfachen Wiederholungen stark^{XIII}. Das ist sicher auf die Ether-Seitenketten des Liganden zurückzuführen, da diese ebenfalls in der Lage sind Eisen zu komplexieren.

Die Luftoxidationsmethode führte mit einer Ausbeute von 48 % ausschließlich im Falle des Liganden **16** zum Erfolg. Wobei hier mehrfache Versuche notwendig waren und nicht jeder zum Erfolg führte. Das ist darauf zurückzuführen, dass es bei dieser Methode auch recht einfach zur Bildung von sogenannten μ -oxo-Komplexen kommen kann.

^{XIII} Sie lagen teilweise deutlich über dem erwarteten Eisenanteil. In einigen Fällen lagen sie auch unter dem erwarteten Wert.



Die Versuche mit den anderen Liganden führten zu Feststoffen, deren mittels AAS ermittelter Eisenanteil in der Elementaranalyse mit Ausnahme bei **18** zu niedrig waren. Grund dafür ist wahrscheinlich eine noch größere Neigung zur Bildung von schwerlöslichen μ -Oxo- oder per- μ -Oxo-Komplexen. Bei dem Liganden **18** zeigte sich demgegenüber ein erhöhter Eisenanteil im entstandenen Feststoff, was auf die mögliche Komplexierung von zusätzlichem Eisen über die Ether-Seitenketten, wie sie schon bei der Iod-Oxidationsmethode beobachtet wurde, hindeutet.

4 UNTERSUCHUNG DER LIGANDEN UND KOMPLEXE

4.1 VERGLEICHENDE BETRACHTUNG DER DARGESTELLTEN LIGANDEN 8, 9, 16, 17 UND 20

Weil die Struktur des Liganden sicherlich entscheidenden Einfluss auf die erwarteten katalytischen Eigenschaften der aus ihnen dargestellten Eisen(III)-Komplexe hat, wurden die verschiedenen Liganden hinsichtlich ihrer strukturellen Unterschiede untersucht. Dazu dienten sowohl Röntgenstrukturinformationen, als auch berechnete Strukturen der verschiedenen Liganden, da nicht von allen dargestellten Liganden Einkristalle für Röntgenstrukturuntersuchungen erhalten werden konnten. Außerdem wurde auch versucht, mit Hilfe der UV/Vis-Spektroskopie weitere Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten der verschiedenen Liganden zu finden, die Hinweise auf ihre potentielle Eignung als Liganden zur Darstellung von Eisen(III)-Komplexen als Katalasemimetika geben könnten.

4.1.1 Ergebnisse und Diskussion der Strukturvergleiche der Liganden aufgrund berechneter und röntgenographisch ermittelter Strukturen

Es wurden für alle synthetisierten Liganden Strukturen berechnet. Diese Strukturen wurden dann, um die Qualität der Rechnungen abschätzen zu können, soweit möglich mit den entsprechenden literaturbekannten, oder erhaltenen Röntgenstrukturen verglichen. Dabei zeigte sich, dass das B3LYP - DFT Rechenverfahren mit einem 6-31G* Basissatz sehr gute Ergebnisse bei vertretbarer Rechenzeit erzielte.

In der folgenden Abbildung 22 sind Strukturen von **8**, **9**, **16**, **17** und **20**, welche mittels des oben genannten Verfahrens berechnet wurden, dargestellt.

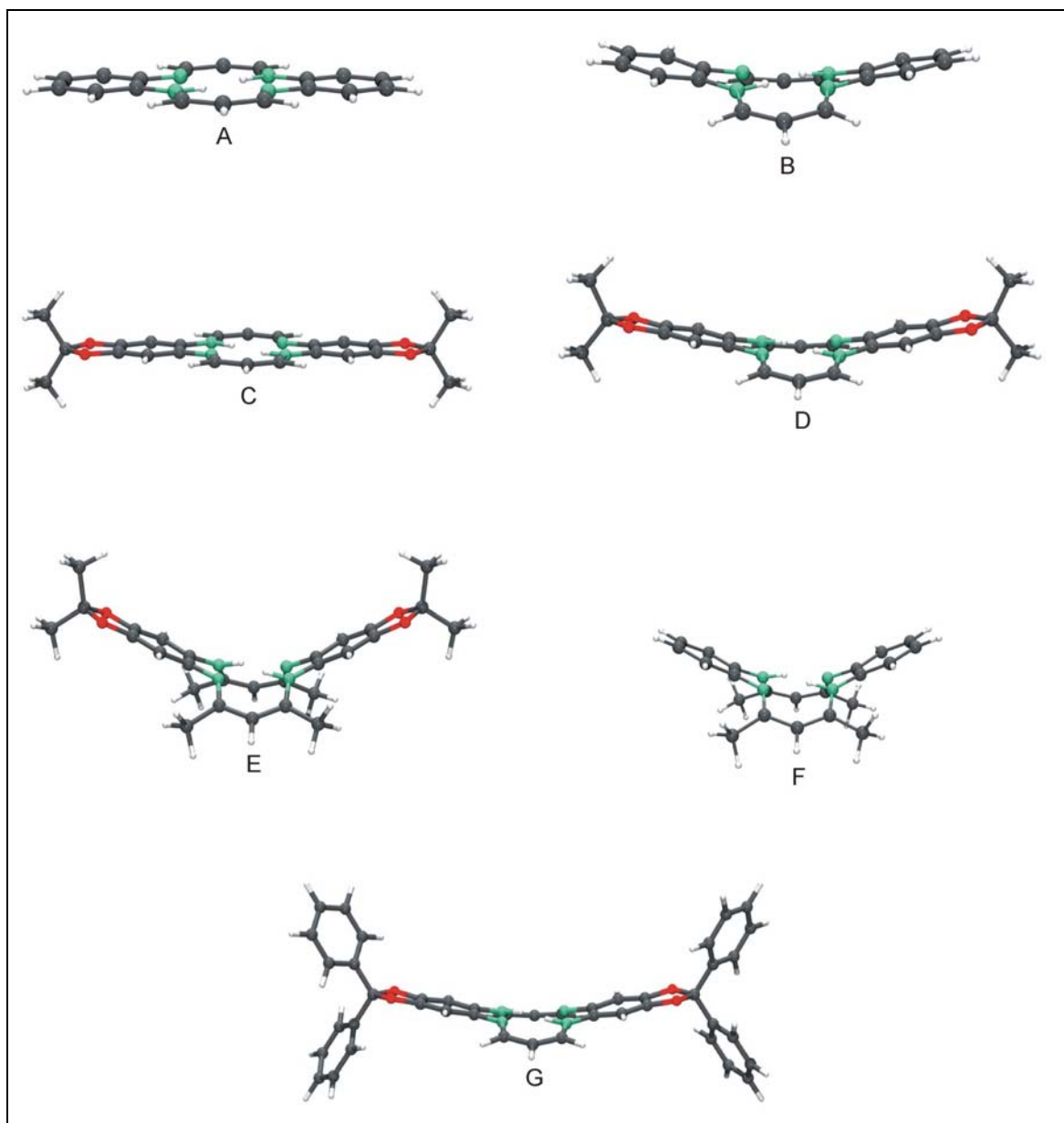


Abb. 22: Darstellung der berechneten^{xiv} Strukturen von **8**, **9**, **16**, **17** und **20** (A) planare und (B) gewinkelte Struktur von **8**; (C) planare und (D) gewinkelte Struktur von **16**; (E) **17**; (F) **9**; (G) **20** (schwarz = Kohlenstoff, rot = Sauerstoff, grün = Stickstoff, weiß = Wasserstoff);

Für die Liganden des TMTAA-Typs **9** und **20** wurde eine Struktur berechnet, die mit der durch röntgenspektroskopische Methoden ermittelten nahezu identisch ist. In beiden Fällen ergab sich für den Winkel α^{xv} aus den berechneten Strukturen

^{xiv} B3LYP / 6-31 G* optimiert

^{xv} α bezeichnet den Winkel in dem die beiden Aromatenebenen aufeinander stehen.

jeweils ein Wert von 130° . Aus den Röntgenstrukturen wurden für **17** ein α von 135° ^{XVI} und für **9** ein α von 133° ermittelt^[75].

Der Grund für die stark gewinkelte Sattelstruktur ist die abstoßende Wechselwirkung der vier Methyl-Gruppen am zentralen Ringsystem. Das Energieminimum wird dadurch erreicht, dass alle vier Methyl-Gruppen sich in dieselbe Richtung bewegen, gleichzeitig weichen die aromatischen Ringe in die entgegengesetzte Richtung aus, wodurch diese Sattelstruktur entsteht. Hierdurch wird ein mögliches „Durchschwingen“ des Moleküls aus sterischen Gründen verhindert. Dies wird durch den Energievergleich der Sattelstruktur des Liganden **9** mit der „zwangsplanarisierten“ Form des Liganden untermauert. Es ergibt sich ein Energiegewinn von $24.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ für die Sattelstruktur. Bei den Liganden des TMTAA-Typs handelt es sich somit um Moleküle mit sehr starrer Struktur.

Die berechneten Strukturen der Liganden **8**, **16** und **20** des TAA-Typs zeigten gegenüber denen des TMTAA-Typs deutliche strukturelle Unterschiede. So wurde für **8** sowohl eine Struktur mit einem α -Wert von 160° als auch eine mit $\alpha = 180^\circ$ berechnet^{XVII}, während die bekannte Röntgenstruktur von **8** eine planare Struktur, und somit einen Wert für α von 180° ergibt^[76].

Der Vergleich der berechneten leicht gewinkelten Struktur von **8** und **16** mit ihren planaren Strukturen zeigte einen leichten Energiegewinn^{XVIII} für die gewinkelte Struktur bei **8** von 1.0 kcal / mol und bei **16** von 1.2 kcal / mol . Daraus lässt sich schließen, dass die Liganden des TAA-Typs leicht durch die Molekülebene schwingen können, so dass anzunehmen ist, dass die planare Struktur nur ein Übergangszustand der Schwingung der gewinkelten Struktur darstellt. Es liegen also bei den Liganden des TAA-Typs sehr viel flexiblere Moleküle vor als bei denen des TMTAA-Typs.

In der Röntgenstruktur von **8** wurde ausschließlich ein α von 180° gefunden. Dieses kann wie folgt erklärt werden. Die planare Struktur hat für die Bildung eines Kristallgitters entscheidende Vorteile, da bei ihr die Möglichkeit besteht sowohl dichtere Packungen zu ermöglichen, als auch den Energiegewinn durch die Bildung von π - π -Stapelwechselwirkungen zwischen den Aromaten sowie dem

^{XVI} Siehe Röntgenstruktur im Anhang

^{XVII} **16** $\alpha = 158^\circ / 180^\circ$; **20** $\alpha = 160^\circ$

^{XVIII} Die Energieunterschiede sind nicht nullpunktskorrigiert

konjugierten π -Systems der zentralen Ringeinheit zu nutzen. Dadurch könnte die planare Struktur im Kristallgitter aus energetischen Gründen erzwungen werden.

Die π -Elektronen des zentralen Ringsystems in einer planaren oder annähernd planaren Struktur sind besser in der Lage mit den π -Elektronen der Aromaten zu wechselwirken als in einer stark gewinkelten Sattelstruktur. Daher kommt es bei planaren oder fast planaren Strukturen zu einer besseren Delokalisierung der π -Elektronen über die gesamte Molekülebene. Dieses könnte dazu führen, dass ein dem Compound I der Katalase, mit seinem planaren Porphyrin-System, ähnliches Intermediat innerhalb eines katalytischen Zyklusses ermöglicht wird. Aus diesen Überlegungen lässt sich schließen, dass die Liganden des TAA-Typs aussichtsreichere Kandidaten zur Darstellung katalaseartiger Eisen(III)-Komplexe als die Liganden des TMTAA-Typs darstellen.

4.1.2 Vergleich der verschiedenen Ligandenstrukturen aufgrund gemessener UV/Vis-Absorptionsspektren

Da sich konformative Unterschiede in π -konjugierten Systemen häufig in unterschiedlichen UV/Vis-Absorptionsspektren widerspiegeln, wurden die UV/Vis-Absorptionsspektren der Liganden **8**, **9**, **16** und **17** miteinander verglichen (Abb. 23).

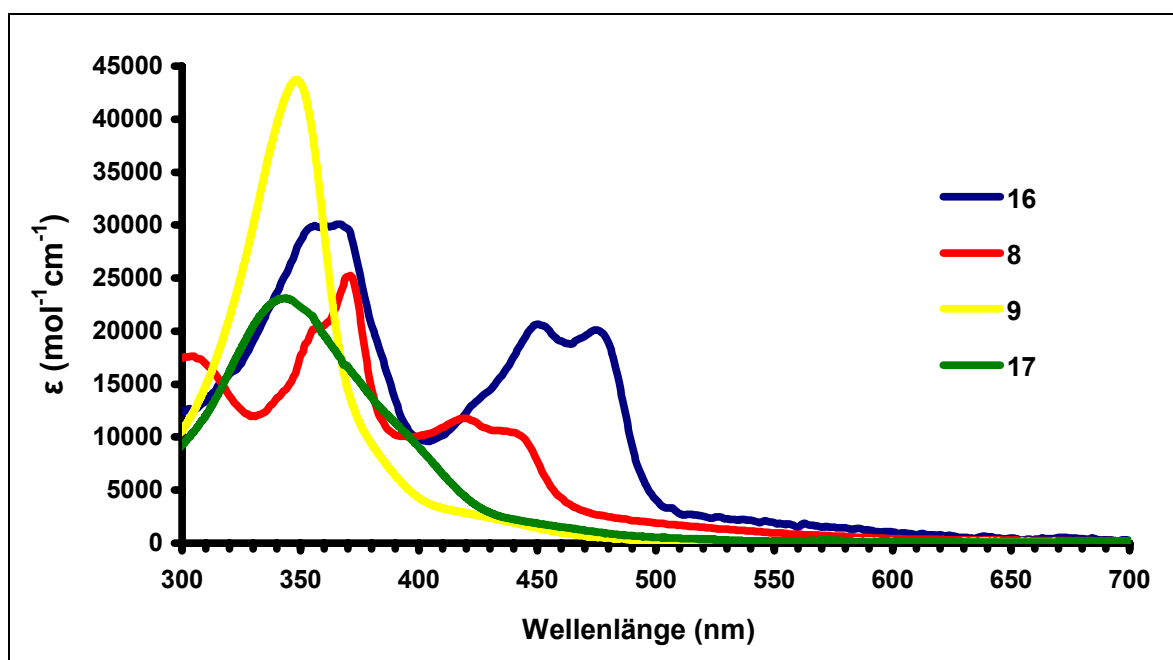


Abb. 23: Darstellung der UV/Vis-Spektren der Verbindungen **8**, **9**, **16** und **17** (Aufgetragen sind die molaren Extinktionskoeffizienten der angegebenen Verbindungen in Chloroform).

Das UV/Vis-Absorptionsspektrum zeigt für die Liganden des TMTAA-Typs **9** und **17** nur ein Maximum bei ~ 340 nm (**9**: 345 (4.63)^{xix} nm; **17**: 340 (4.36)^{xix} nm) begleitet von einer Schulter bei 430 nm für **17** und 390 nm bei **9**.

Demgegenüber zeigen die Liganden des TAA-Typs zwei deutlich separierte Doppelmaxima. Bei **8** liegen die Doppelmaxima bei 356 (4.29)^{xix} nm und 369 (4.40)^{xix} nm, sowie bei 414 (4.06)^{xix} nm und 436 (4.02)^{xix} nm. Während das kürzerwellige Doppelmaximum von **16** bei nahezu den gleichen Wellenlängen liegt (357 (4.47)^{xix} nm, 370 (4.47)^{xix} nm), ist das längerwellige Doppelmaximum deutlich dem von **8** gegenüber verschoben (453 (4.31)^{xix} nm, 478 (4.30)^{xix} nm).

Diese Ergebnisse decken sich mit denen der Untersuchung von **8** bzw. **9** durch Bell *et al.*^[77]. Das Auftreten dieser Doppelmaxima, wie sie auch bei Porphyrin-Systemen zu beobachten sind, beruht jedoch nicht wie bei letzterem auf einer vibronischen^{xx} Struktur, da in einem solchen Fall die Abstände der Maxima innerhalb eines Doppelmaximums gleich sein sollten^[78]. Bei **9** wurde jedoch ein Abstand der Maxima innerhalb eines Doppelmaximums für den sichtbaren Bereich

^{xix} ($\log \epsilon$)

^{xx} Gemeint ist damit ein Schwingen innerhalb der Molekülebene, als auch der gesamten Molekülebene

von 22 nm und für den nahen UV-Bereich von 14 nm gemessen^{xxi}. Daraus ergibt sich, dass für die Doppelmaxima vier unterschiedliche Elektronenübergänge verantwortlich sind, wobei zwei erst durch die planare Struktur ermöglicht werden^[79]. Der Grund für die langwellige Verschiebung der Absorption im UV/Vis-Bereich bei den Liganden des TAA-Typs ist in den Sauerstoffsubstituenten des Aromaten zu finden, da sich durch die Sauerstoffsubstituenten die Elektronendichte im delokalisierten π -System erhöht^[80].

Der unter 4.1.1 beschriebene strukturelle Unterschied der beiden Ligandentypen TAA und TMTAA spiegelt sich also deutlich in den unterschiedlichen UV/Vis-Absorptionsspektren.

4.2 CYCLOVOLTAMMETRISCHE UND ESR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN VERSCHIEDENER EISENKOMPLEXE

4.2.1 Ergebnisse und Diskussion der cyclovoltammetrischen Untersuchung von **Fe-9-I** und **Fe-16-BF₄**

Um zu erfassen, inwieweit eine mögliche Veränderung des Redoxpotentials des zentralen Eisen-Ions bei den verschiedenen Liganden für die katalasemimetische Reaktion verantwortlich gemacht werden kann, wurden cyclovoltammetrische Untersuchungen durchgeführt.

Die Untersuchungen der Liganden und Eisenkomplexe erfolgte in getrocknetem DMF mit 0.1 M Tetrabutylammoniumhexafluorophosphat-Lösung (TBAHFP) als Leitsalzlösung.

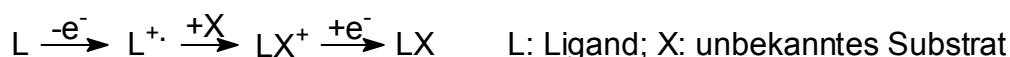
Die Aufnahme des Cyclovoltammogramms (CV) fand dann bei den angegebenen Parametern (Spannungsverlauf und Spannungsvorschubsgeschwindigkeit v) statt. Als Referenzelektrode diente eine Ag/AgCl-Elektrode, welche bezogen auf die Normalwasserstoffelektrode (NHE) eine Potentialdifferenz von 0.22 V besitzt.

^{xxi} Bei **17** ergibt sich ein $\Delta\lambda$ für den nahen UV-Bereich von 13 nm und für den UV/Vis-Bereich von 25 nm.

Daher muss zu allen gemessenen Werten 0.22 V addiert werden, um sie mit Standardwerten (Redoxpotentiale vs. NHE) vergleichen zu können.

Abbildung 24 zeigt die Ergebnisse der CV-Messung von **16** (Abb. 24 A), Eisen(III)-chlorid (Abb. 24 B) und der Komplexe **Fe-16-BF₄** (Abb. 24 C) und **Fe-9-I** (Abb. 24 D). Eisen(III)-chlorid diente als Referenz für „freies Eisen“^{XXII}. Dieses „freie Eisen“ zeigte unter den Bedingungen, unter denen die katalasemimetische Eigenschaft von **Fe-16-BF₄** untersucht wurde keine Katalaseeigenschaften.

Im CV des reinen Liganden **16** (Abb. 24 A) kann man einen irreversiblen Oxidationsprozess bei 0.58 V_{vs.Ag/AgCl} beobachten, welcher von einem irreversiblen Reduktionsprozess bei 0.24 V_{vs.Ag/AgCl} gefolgt wird. Letzterer ist eindeutig eine direkte Folge des Oxidationsprozesses, da bei einem Potentialdurchlauf von 0 V bis 0.5 V dieses Signal nur sehr schwach bis gar nicht auftaucht. Mit zunehmender Anzahl an Messzyklen werden diese Wellen schwächer, was einen Verbrauch des Substrates anzeigt, und es kommt zur Ausbildung eines weiteren Oxidationssignals bei 0.38 V_{vs.Ag/AgCl}.^{XXIII} Zusammenfassend könnte der Prozess also wie folgt aussehen:



Beobachtet man das CV im Bereich von –1.5 V bis 0 V, so ist ein Reduktionssignal bei – 0.75 V_{vs.Ag/AgCl} zu sehen, welches dem der Reduktion von O₂ → O₂^{•-} in DMF von - 0.65 V_{vs.NHE} entspricht. Es handelt sich dabei also um eine Reduktion von in der Lösung enthaltenem Sauerstoff. Diese Beobachtungen entsprechen auch den Ergebnissen von Czuchajowski *et al.*^[81] die ein TMTAA-System untersuchten, und dabei in neutraler, wässriger Lösung mit Lithiumperchlorat als Leitsalz eine irreversible Oxidation bei 0.86 V_{vs.NHE} und eine irreversible Reduktion bei – 1.21 V_{vs.NHE} fanden.

^{XXII} Fe³⁺ liegt in DMF solvatisiert vor

^{XXIII} Voltammogramme hier nicht gezeigt.

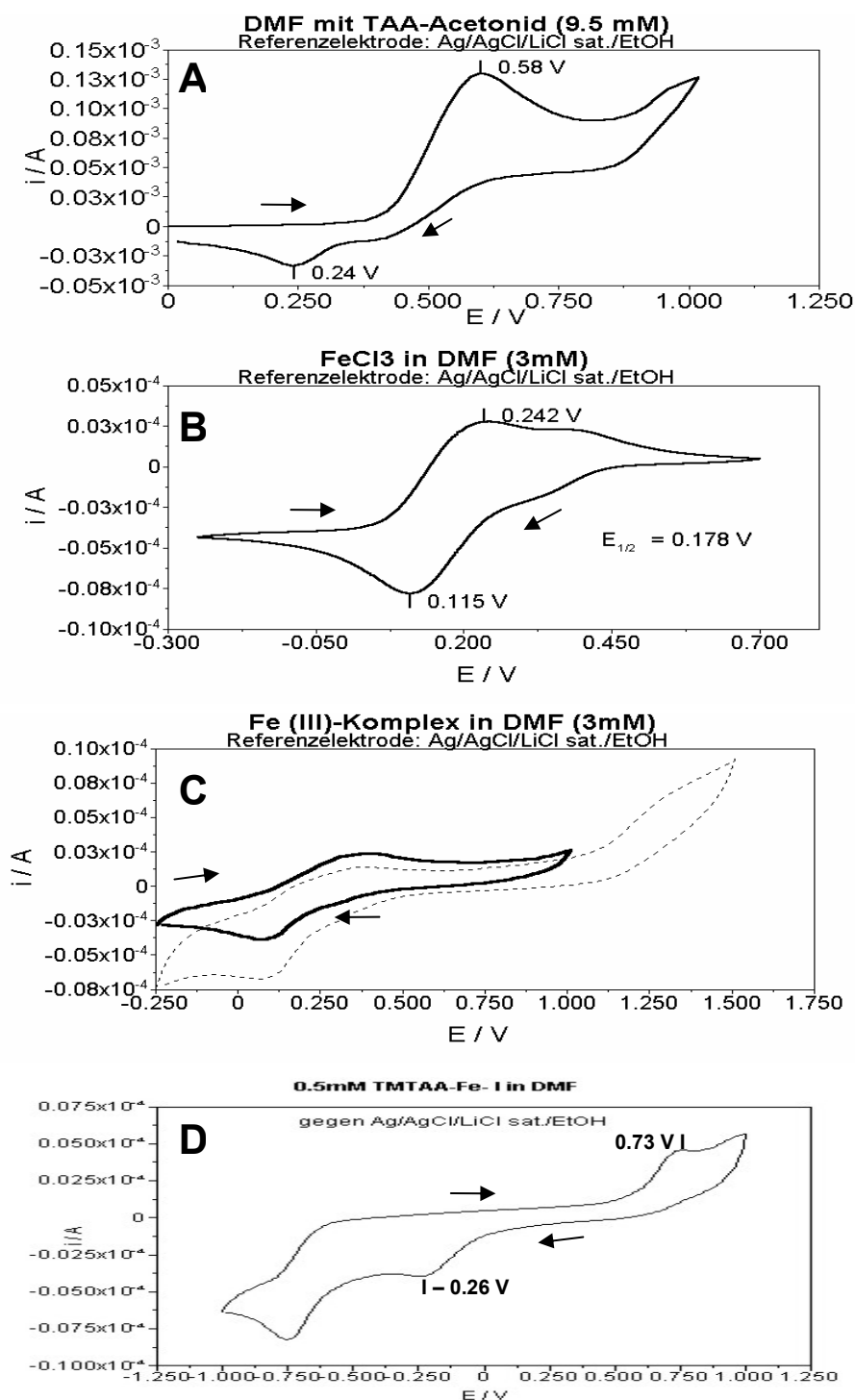


Abb. 24: Cyclovoltammogramme der angegebenen Verbindungen gemessen in getrocknetem und entgastem DMF. Als Leitsalz diente TBAHFP (0.1 M) (A) 9.5 mM **16**; $v = 100$ mV/s; für (B) 3 mM FeCl₃; $v = 10$ mV/s; für (C) 3 mM **Fe-16-BF₄** für (D) 0.5 mM **Fe-9-I**; $v = 50$ mV/s;

Das CV des „freien“ Eisens (FeCl₃) (Abb. 24 B) zeigt eine reversible Oxidationswelle bei $E_{P1} = 0.24$ V_{vs.Ag/AgCl} und ein dazugehöriges Reduktionssignal

bei $E_{P_2} = 0.12 \text{ V}_{\text{vs. Ag/AgCl}}$. Mehrfache Messdurchläufe führten weder zum „Verschwinden“ noch zu einer Verstärkung der Signale. Es handelt sich dabei wohl um das $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ -Redoxpaar mit dem Halbstufenpotential von $E_{1/2} = 0.18 \text{ V}_{\text{vs. Ag/AgCl}}$ ^{XXIV} und einem $\Delta E_p = 120 \text{ mV}$.

Bei dem CV des Eisen(III)-Komplexes **Fe-16-BF₄** (Abb. 24 C) ist zu erkennen, dass das Oxidationssignal von $0.58 \text{ V}_{\text{vs. Ag/AgCl}}$ des freien Liganden nicht mehr zu beobachten ist. Sowohl bei Spannungsdurchläufen von -0.25 V bis 1 V , als auch bei Spannungsdurchläufen von -0.25 V bis 1.5 V ist lediglich eine einzige reversible Redoxwelle mit einem Halbstufenpotential von $E_{1/2} = 0.24 \text{ V}_{\text{vs. Ag/AgCl}}$ und einem $\Delta E_p = 270 \text{ mV}$ zu erkennen. Dabei handelt es sich um einen echten reversiblen Prozess, was durch mehrfaches Durchlaufen des Spannungsbereichs überprüft wurde, da dabei keine wesentliche Änderung der Stromspannungskurven zu beobachten war^{XXV}. Hier ist also definitiv von dem Redoxpaar $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ im Komplex auszugehen.

Demgegenüber zeigt der Komplex **Fe-9-I** (Abb. 24 D) eine irreversible Oxidationswelle bei $E_{P_1} = 0.79 \text{ V}_{\text{vs. Ag/AgCl}}$ und eine irreversible Reduktionswelle bei $E_{P_2} = -0.26 \text{ V}_{\text{vs. Ag/AgCl}}$.

Die Oxidation des Komplexes ist möglicherweise aufgrund der Bildung eines über die δ -Position der Diiminatbrücke verbrückten Dimeren irreversibel, da die Bildung dieser Dimere sowohl für Nickel-, Kupfer- als auch Kobaltkomplexe des TMTAA-Typs bekannt ist^[82-84].

Wie die später noch gezeigten Ergebnisse der Untersuchungen auf katalasemimetische Eigenschaften der Komplexe zeigen, lässt sich sagen, dass die geringe Veränderung des Eisen-Redoxpotentials durch Komplexierung mit einem Liganden des vorliegenden Typs keine entscheidende Rolle in Bezug auf die katalytische Eigenschaft spielt.

^{XXIV} $E_{1/2} [\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}] = 0.34 \text{ V}_{\text{vs NHE}}$ in CH_3CN

^{XXV} Voltammogramme hier nicht gezeigt

4.2.2 Ergebnisse und Diskussion der ESR-spektroskopischen Untersuchung von **Fe-16-BF₄**

Eisen(III) liegt in Komplexen in Abhängigkeit von der Ligandenfeldstärke des Liganden entweder als *high-spin* ($S = 5/2$), *intermediate-spin* ($S = 3/2$) oder *low-spin* ($S = 1/2$) Eisen vor (Abb. 25)^[85].

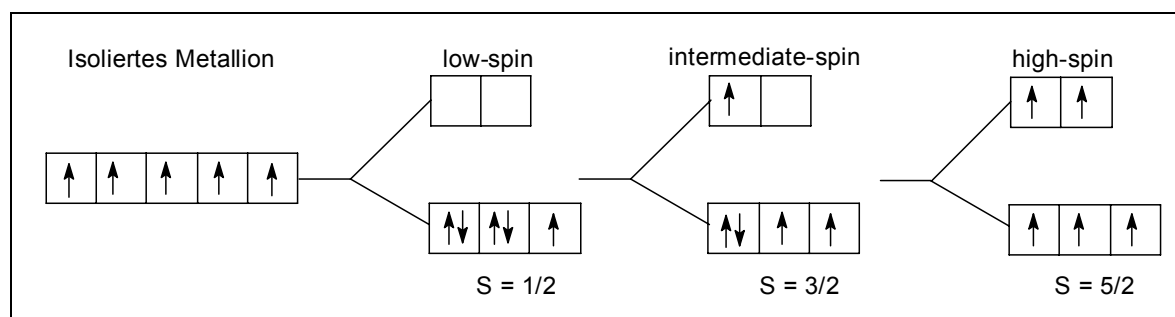


Abb. 25: Darstellung der verschiedenen Spinzustände von Fe^{3+} (d^5 -Konfiguration)

In der Regel liegen die Eisen(III)-Komplexe der Porphyrine wie auch andere Eisen(III)-Komplexe auf Imidazol- oder Pyridinbasis als *low-spin* Komplexe vor^[86]. Daher wurde **Fe-16-BF₄** dahingehend untersucht, ob auch dieser Komplex ein den Eisen(III)-Porphyrinen vergleichbaren Spinzustand hat^{xxvi}. Da der Komplex **Fe-16-BF₄** bei längerer Lagerung in DMSO einer offensichtlichen Desaktivierung unterlag^{xxvii}, wurde weiterhin untersucht ob es zu einer zeitabhängigen Veränderung des spin-Zustandes des Komplexes kommt, bzw. ob andere Veränderungen des Komplexes mittels ESR-Spektroskopie beobachtet werden können.

Zunächst wurde dazu eine DMSO-Lösung des Komplexes unter Luftausschluss hergestellt, welche dann nach den in Abbildung 26 angegebenen Zeiten auf 77 K abgekühlt und anschließend vermessen wurde. Der Grund für das kleinste beobachtete Zeitintervall von einer Minute ist messtechnisch bedingt.

^{xxvi} Es wurde ausschließlich **Fe-16-BF₄** untersucht, da nur dieser Komplex katalaseartige Eigenschaften aufwies (Kap. 4.3.1)

^{xxvii} Kap. 4.3.1.1

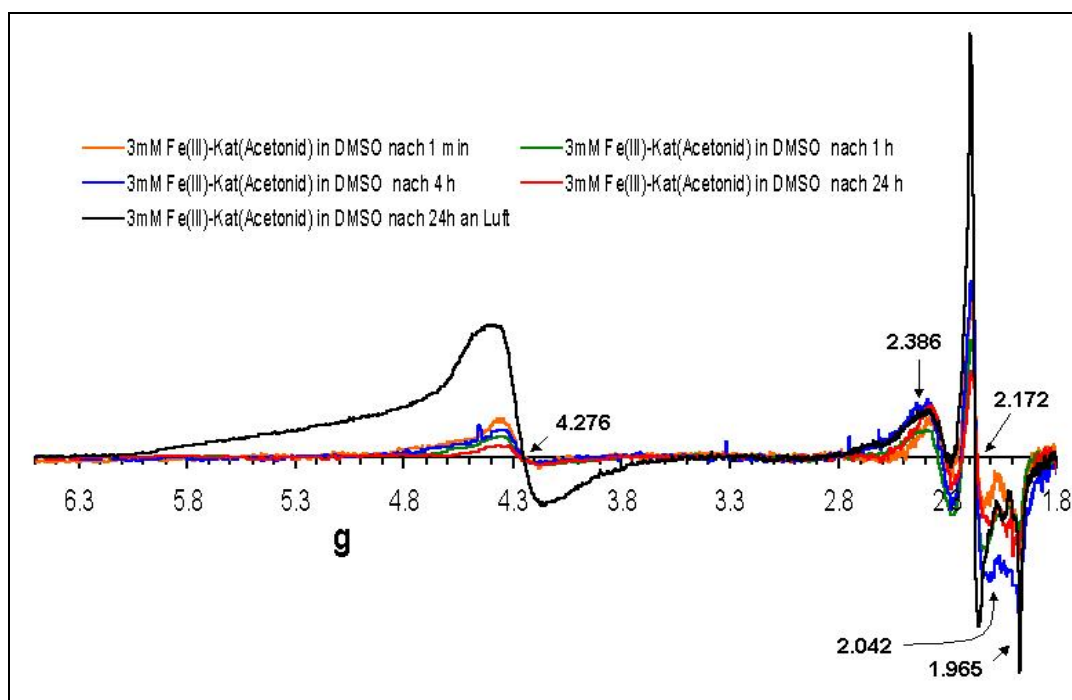


Abb. 26: ESR-spektroskopische Untersuchung verschieden lang gealterter DMSO-Lösungen von **Fe-16-BF₄** (Fe(III)-Kat(Acetonid)) [Lösungen wurden frisch angesetzt, und nach angegebener Zeit bei 77 K eingefroren].

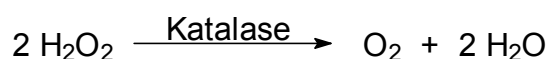
Die Messungen von **Fe-16-BF₄** in DMSO bei 77 K zeigten die für einen *low-spin* Eisen-Komplex ($S = 1/2$) typischen g -Werte von 1.97, 2.17 und 2.39^[87-89]. Diese Beobachtung deckt sich auch mit den Ergebnissen der Untersuchung von Jäger und Keutel bei ähnlichen Eisen(III)-tetraaza[14]annulen-Komplexen^[90]. Daneben wurden auch schwache Signale mit einem g -Wert von 4.28 und 2.04 gemessen. Bei dem Signal bei 2.04 handelt es sich wahrscheinlich um *low-spin* Komplexe mit einer sehr geringen Konzentration und einer leicht anderen Koordination. Das Signal bei 4.28 deutet dem gegenüber auf die gleichzeitige Existenz eines *high-spin* Eisenkomplexes ($S = 5/2$) hin. Das heißt, dass entweder beide Zustände in einem spin-Gleichgewicht vorliegen, oder es sich um ein nicht äquilibrierendes Gemisch eines *low*- und eines *high-spin*-Komplexes handelt. Letzteres erscheint aufgrund der spektroskopischen und analytischen Daten jedoch nicht wahrscheinlich. Dadurch lässt sich die Aussage treffen, dass es bei der Komplexierung von Eisen(III) durch **16** zur Ausbildung eines starken bis mittleren Ligandenfeldes kommt, da starke Ligandenfelder zur Bildung von *low-spin* Komplexen und schwache Ligandenfelder zur Bildung von *high-spin* Komplexen

führen^[85]. Das gleichzeitige Vorliegen sowohl eines *low*- als auch eines *high-spin*-Systems bedeutet, dass die Energiebarriere zwischen diesen Spinzuständen nicht so groß ist und somit beide Spinzustände besetzt werden können, bzw. es zu einem Wechsel von einem in den anderen Spinzustand kommen kann. Da der Eisen(III)-Komplex **Fe-8-Cl** des unsubstituierten Liganden ausschließlich als *low-spin* Komplex vorliegt^[58], scheint es durch die Einführung der beiden Dioxol-Gruppen zu einer Abschwächung der Ligandenfeldstärke zu kommen.

Bei der Alterung der DMSO-Lösung von **Fe-16-BF₄** konnte nur eine Verstärkung der Signale, nicht jedoch das Auftreten neuer Signale beobachtet werden. Auch die 24-stündige Lagerung der Komplexlösung an der Luft und anschließende Abkühlung auf 77 K führte zum gleichen Ergebnis (Abb. 26). Jedoch deutet die Form des Signals bei 4.28 nach 24-stündiger Lagerung an der Luft auf die Bildung einer Vielzahl verschiedener *high-spin* Komplexe hin. Darüber hinaus zeigt sich eine Verschiebung des Verhältnisses von *low-spin* und *high-spin* Komplex zu Gunsten des *high-spin* Zustandes. Dies kann auf den Einfluss von Sauerstoff als potentielltem fünftem oder sechsten Liganden, wie er bei der Bildung von beispielsweise μ -oxo-Dimeren vorkommt, zurückzuführen sein. Denn hier, wie auch bei den Porphyrinen, führt ein axialer Ligand mit geringerer Ligandenfeldstärke zur einer Bevorzugung des *high-spin* Zustandes^[86]. Diese Beobachtung korrespondiert mit der langsamen Desaktivierung des Komplexes bei der Lagerung in DMSO.

4.3 UNTERSUCHUNGEN DER METALLKOMPLEXE AUF KATALASEMIMETISCHE EIGENSCHAFTEN

Um zu untersuchen inwieweit die dargestellten Eisen(III)-Komplexe als Katalasemimetikum bezeichnet werden können, wurde ihre katalytische Aktivität bezüglich der Zersetzung von Wasserstoffperoxid zu den Produkten Sauerstoff und Wasser untersucht.



Da die katalytische Aktivität im wässrigen System bei pH 7.2 und geringen Wasserstoffperoxidkonzentrationen im Bereich von 10 μM – 0.5 mM bestimmt werden sollte, wurden diese Versuche mittels einer Clark-Elektrode durchgeführt^{xxviii}. Die Clark-Elektrode ist in der Lage Sauerstoffkonzentrationen in wässrigen Lösungen in einem Bereich von 5 μM bis ca. 250 μM zu bestimmen. Die untere Grenze ist gerätebedingt, die obere ergibt sich aus der Sättigungskonzentration von Sauerstoff in Wasser^{xxix}. Dadurch sind Bestimmungen der maximalen Sauerstoffausbeute im Bereich von 10 μM – 500 μM Wasserstoffperoxid möglich. Sofern bei kinetischen Untersuchungen zur Bildung von Sauerstoff nur die Anfangsbildungsgeschwindigkeit ermittelt wird, sind noch höhere Anfangskonzentrationen von Wasserstoffperoxid möglich.

4.3.1 Ergebnisse und Diskussion zur katalasemimetischen Aktivität der Eisen(III)-Komplexe

4.3.1.1 *Vergleichende Untersuchung der Sauerstoffausbeute der Komplexe Fe-8-I, Fe-9-I, Fe-16-BF₄ und Fe-16-I*

Die in Abbildung 27 gezeigten Fe(III)-Komplexe wurden auf ihre katalasemimetischen Eigenschaften untersucht:

^{xxviii} Aufgrund der Löslichkeit der Metallkomplexe wurde in einer Lösung mit 1 % DMSO gemessen.

^{xxix} „Ausgasen“ der Lösung

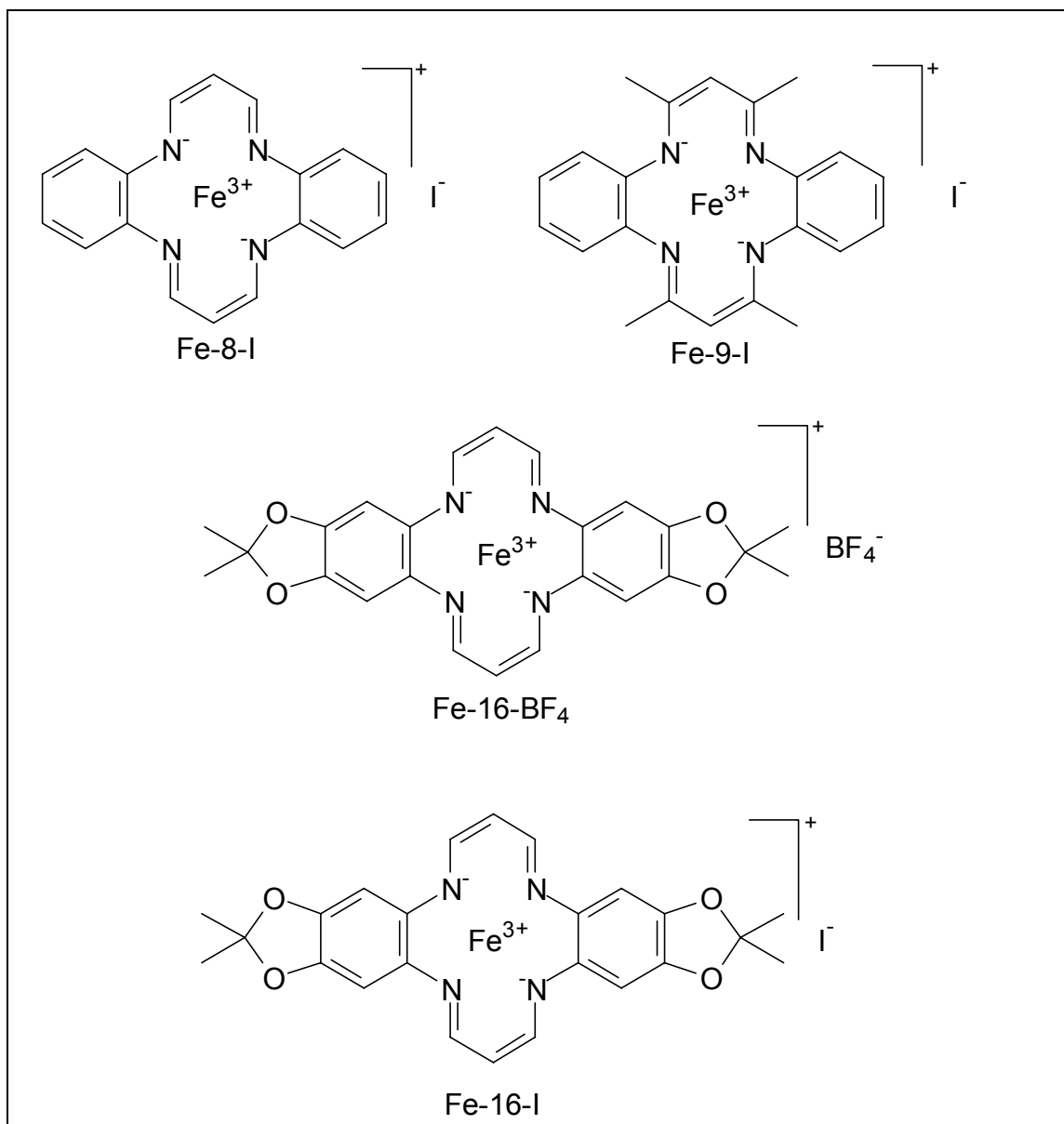


Abb. 27: Darstellung der Strukturen der auf Wasserstoffperoxid-Zersetzung und Sauerstoffbildung untersuchten Fe(III)-Komplexe

Abbildung 28 zeigt eine vergleichende Betrachtung der mittels der Clark-Elektrode ermittelten Sauerstoffausbeute der verschiedenen Komplexe bei gleicher Menge an eingesetztem H_2O_2 . Die Untersuchung wurde bei einem physiologischen pH-Wert von 7.2 und einer Anfangskonzentration an Wasserstoffperoxid von 250 μM durchgeführt. Hierbei wurde die Katalysatorlösung vorgelegt und danach die Wasserstoffperoxidlösung zugegeben. Da die wässrige Wasserstoffperoxidlösung jedoch nicht sauerstofffrei ist, wurde dadurch zuerst die Sauerstoffkonzentration in der Reaktionslösung erhöht. Diese Anfangssauerstoffkonzentration wurde unabhängig ermittelt und von den Messwerten subtrahiert. Somit konnte die durch die Zersetzung von

Wasserstoffperoxid gebildete Sauerstoffmenge bestimmt werden. Als Referenz für die maximal zu erwartende Sauerstoffausbeute diente die Sauerstofffreisetzung aus einer 250 µM Wasserstoffperoxidlösung mittels Rinderkatalase mit einer Konzentration von 1000 U/mL.

Die ermittelte Sauerstoffausbeute der Rinderkatalaselösung von 125.0 µM entsprach der erwarteten Katalase-Stöchiometrie von 2 :1 ($2 \text{ H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2 \text{ H}_2\text{O}$). Bei dieser Untersuchung konnte bei **Fe-9-I** ein Sauerstoffverbrauch von ~ 5 µM beobachtet werden, während **Fe-8-I** eine äußerst geringe Sauerstoffentwicklung von 1.5 µM zeigte^{xxx}. Bei **Fe-16-I** konnte keine Sauerstoffentwicklung nachgewiesen werden. Demgegenüber führte der Komplex **Fe-16-BF₄** zu einer raschen Sauerstoff-Freisetzung mit einer maximalen Ausbeute von 91.8 µM. Das entspricht 76 % der Sauerstoffausbeute der Rinderkatalase. Da bei **Fe-16-I** im Gegensatz zu **Fe-16-BF₄** keine Sauerstoffentwicklung zu beobachten war, scheint auch hier, wie bei den in Kapitel 1.5.1 vorgestellten Eisen-Porphyrin-Komplexen, das verwendete Gegenion für die Bildung einer katalytisch aktiven Zwischenstufe eine entscheidende Rolle zu spielen.

Eine anschließende^{xxxi} Zugabe von Katalase zu den Reaktionslösungen der Komplexe **Fe-8-I**, **Fe-9-I** und **Fe-16-I** führte in allen Fällen zu einer Sauerstoffausbeute von 125.0 µM. Dadurch wurde bewiesen, dass die Komplexe **Fe-8-I**, **Fe-9-I** und **Fe-16-I** Wasserstoffperoxid unter den gegebenen Bedingungen auch ohne Sauerstofffreisetzung nicht zersetzen.

Der bei **Fe-9-I** beobachtete Sauerstoffverbrauch kann dadurch erklärt werden, dass der Komplex **Fe-9-I** mit dem in der Lösung befindlichen Sauerstoff reagierte, beispielsweise durch die Bildung von µ-Oxo-Komplexen oder per-µ-Oxo-Komplexen. Da die Anfangssauerstoffkonzentration kleiner als die Komplexkonzentration von **Fe-9-I** war, führte dementsprechend die Erhöhung der Katalysatorkonzentration von 10 µM auf 25 µM zu keinem höheren Sauerstoffverbrauch.

^{xxx} Die Nachweisgrenze der Clark-Elektrode liegt bei $\geq 5 \text{ µM}$

^{xxxi} Nach ca. drei Minuten (keine weitere Sauerstoffentwicklung)

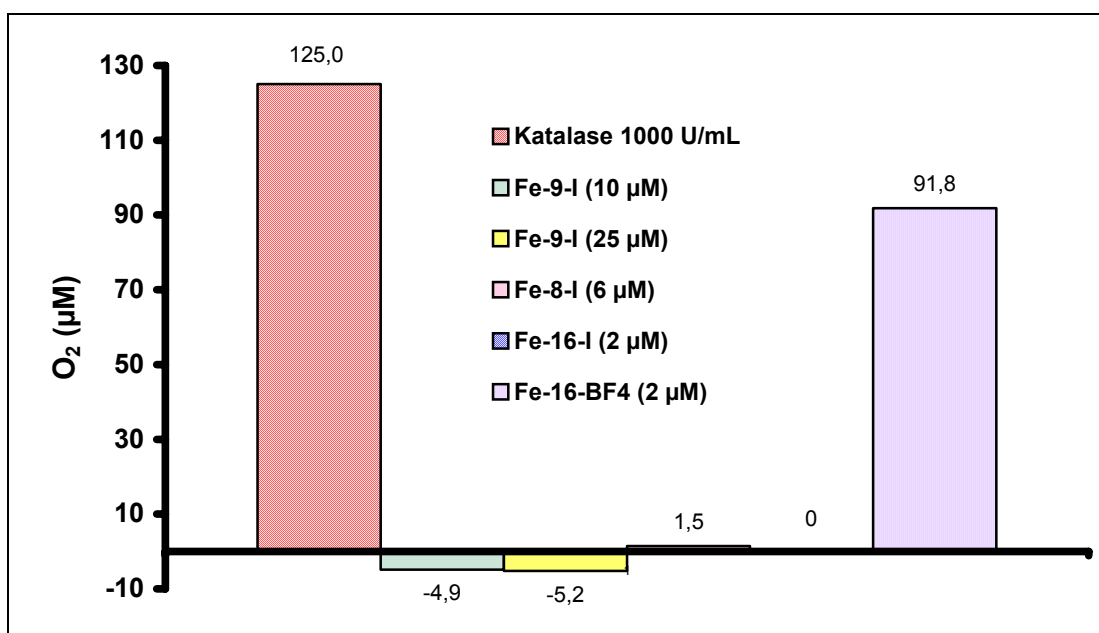


Abb. 28: Maximale Sauerstoffentwicklung bei der Reaktion verschiedener Eisen-Komplexe mit Wasserstoffperoxid ($[\text{H}_2\text{O}_2] = 250 \mu\text{M}$; $T = 25^\circ\text{C}$; $\text{pH } 7.3$).

Eine anschließende Zugabe von Katalase zur Reaktionslösung von Komplex **Fe-16-BF₄** zeigte keinen weiteren Anstieg der Sauerstoffausbeute. Das bedeutet, dass der Komplex **Fe-16-BF₄** bereits die gesamte Menge an H_2O_2 abgebaut hatte, und somit ca. 24 % des eingesetzten Wasserstoffperoxids verbraucht wurden, ohne dass dabei Sauerstoff freigesetzt wurde. Mögliche Gründe dafür sind die Übertragung von Sauerstoff auf in der Lösung vorhandenes DMSO und somit dessen Oxidation nach einem peroxidaseartigen Mechanismus^{xxxii}, die mögliche Oxidation des Liganden selbst und damit letztendlich seine Desaktivierung, sowie die Bildung von μ -Oxo-Komplexen (LFe-O-FeL oder $\text{LFe-O}_2\text{-FeL}$)^{xxxiii}.

Letztere können aber wegen der geringen Konzentration des Komplexes, und der somit nur begrenzten Aufnahmefähigkeit an Sauerstoff, für die geringere Sauerstoffausbeute nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Es wurde beobachtet, dass die Aktivität der Katalysatorlösung von **Fe-16-BF₄** in DMSO unabhängig von ihrer Konzentration im Laufe der Zeit langsam abnahm. Dies konnte durch weitergehende Untersuchungen am Universitätsklinikum Essen bestätigt werden. Dabei zeigte sich bei einem Vergleich der Menge an

^{xxxii} Siehe Kap. 1.3.1.2

^{xxxiii} L = Ligand

Wasserstoffperoxid die von einer frisch hergestellten Lösung abgebaut wird, mit der Menge die eine 48 Stunden bzw. eine 72 Stunden gealterte Lösung abbaut. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abbildung 29 dargestellt^{xxxiv}.

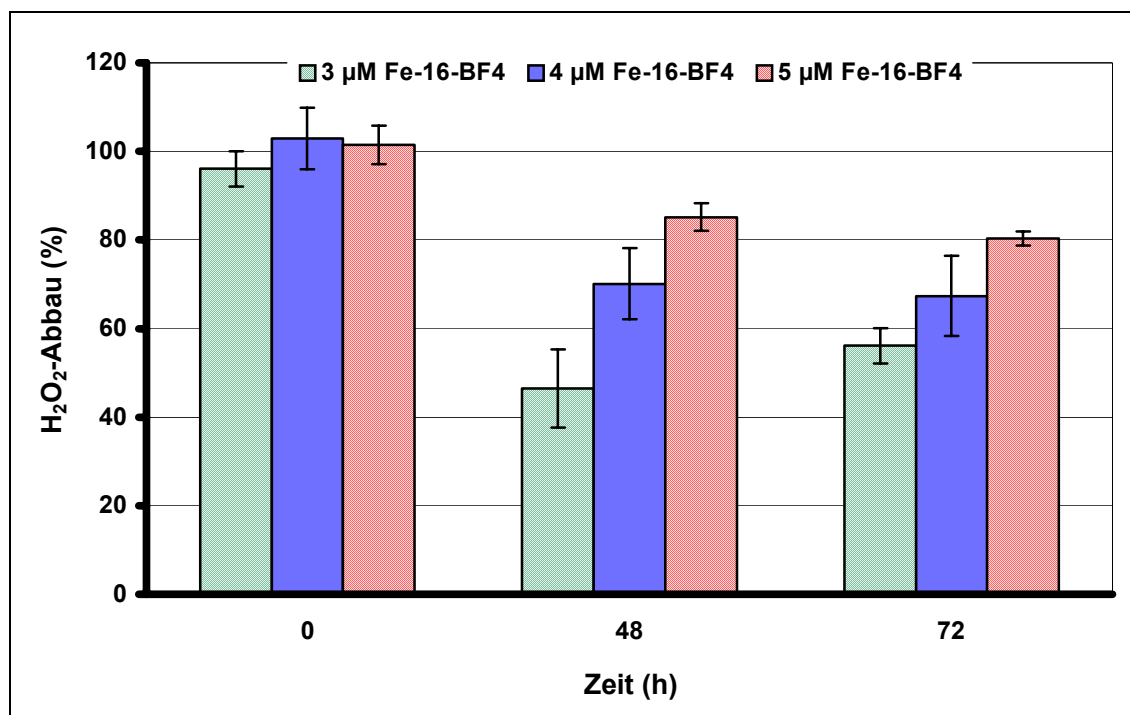


Abb. 29: Darstellung des Wasserstoffperoxidabbaus in Prozent^{xxxv} bei 24 °C mit einer frischen (0 h) einer zwei Tagen (48 h) und einer drei Tagen (72 h) gealterten 2 mM DMSO-Stammlösung von **Fe-16-BF₄** bei drei verschiedenen Konzentrationen.

Zu erkennen ist, dass schon nach einer Alterung der Stammlösung von 48 Stunden die Wasserstoffperoxidzersetzungskapazität stark nachließ, wobei sich dieser Effekt bei einer kleinen Katalysatorkonzentration stärker bemerkbar machte. Der scheinbare Anstieg der Wasserstoffperoxidzersetzungskapazität einer 72 Stunden gealterten Komplexlösung im Vergleich zu einer 48 Stunden gealterten Lösung den man bei der 3 μM Katalysatorlösung sieht, erklärt sich aus den Fehlerbereichen der Messwerte. So liegt ein Mittelwert für den Wasserstoffperoxidabbau dieser beiden Lösungen bei ~ 51 % und somit im Fehlerbereich beider Messwerte.

^{xxxiv} Diese Ergebnisse wurden von Hr. Prof. Dr. Dr. de Groot (Universitätsklinikum Essen) freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

^{xxxv} $c(\text{H}_2\text{O}_2) = 250 \mu\text{M}$

Daher wurden die kinetischen Untersuchungen zur katalasemimetischen Aktivität ausschließlich mit einer frisch hergestellten Stammlösungen des Komplexes **Fe-16-BF₄** durchgeführt.

4.3.1.2 Kinetische Untersuchungen zur katalasemimetischen Aktivität von **Fe-16-BF₄**

Die kinetischen Untersuchungen zur katalasemimetischen Aktivität des Fe-TAA-Acetonid-Komplexes (**Fe-16-BF₄**) wurden anhand der Sauerstoffausbeute in Abhängigkeit von der eingesetzten Wasserstoffperoxidmenge mit Hilfe der Clark-Elektrode gemessen. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Abbildung 30 dargestellt.

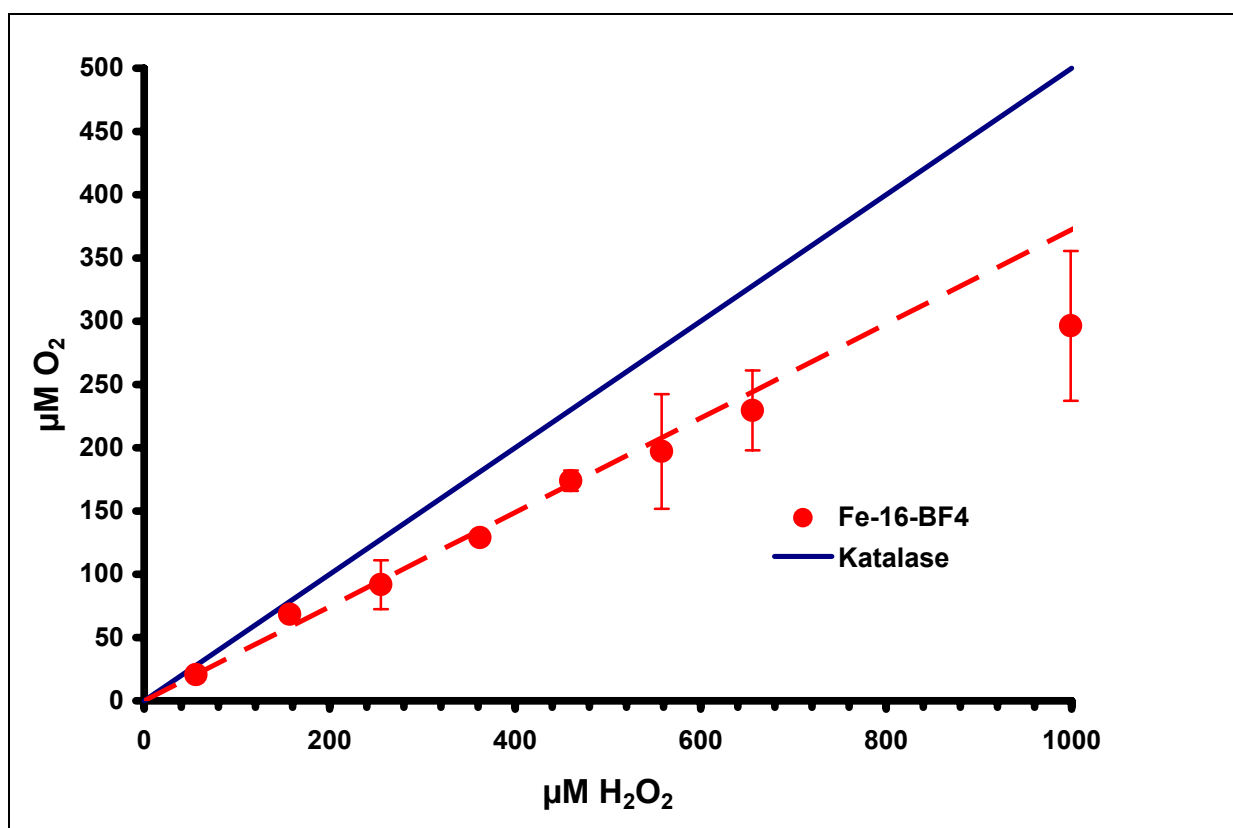


Abb. 30: Messung der gebildeten Sauerstoffmenge bei der Reaktion von **Fe-16-BF₄** (6 μM) mit H_2O_2 in sauerstofffreiem Wasser in Gegenwart von 0.2 – 1.0 % DMSO und Vergleich der theoretisch durch Katalase freigesetzten Sauerstoffmenge.

Die lineare Abhängigkeit der gebildeten Sauerstoffmenge von der eingesetzten H_2O_2 -Menge über das stöchiometrische Verhältnis von Wasserstoffperoxid zu Katalysatormenge hinaus beweist eine nichtstöchiometrische, also katalytisch aktive Bildung von Sauerstoff, und zwar über den gesamten Messbereich^{xxxvi}.

Im Vergleich zur theoretisch von der Katalase freigesetzten Menge an Sauerstoff ist die Sauerstoffausbeute über den gesamten Messbereich geringer ($76 \% \pm 12 \%$)^{xxxvii}.

Untersuchungen der Sauerstoffausbeute der Wasserstoffperoxidzerersetzung durch **Fe-16-BF₄** mit besonderem Schwerpunkt auf sehr niedrige Wasserstoffperoxidkonzentrationen am Klinikum Essen^{xxxviii} sind in Abbildung 31 dargestellt^[91].

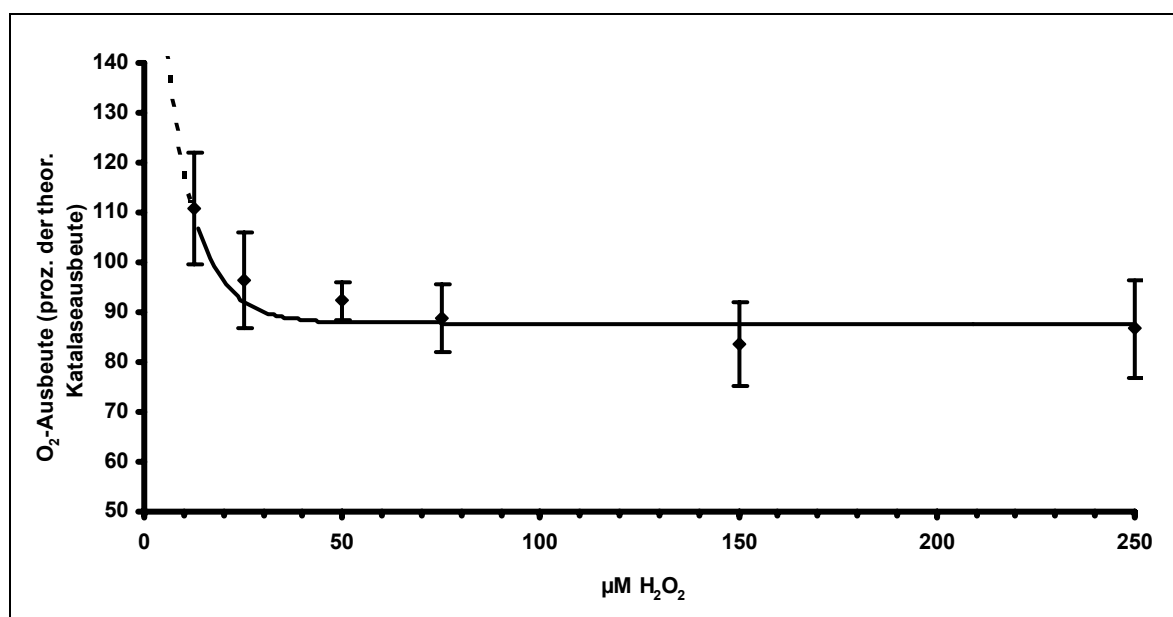


Abb. 31: Prozentuale Sauerstoffausbeute bei der Reaktion des Acetonidkomplexes **Fe-16-BF₄** (5 μM) mit Wasserstoffperoxid (H_2O_2), bezogen auf eine potenzielle Ausbeute der Katalase, in sauerstofffreiem 50 mM Phosphatpuffer bei pH 7.2 in Gegenwart von 0.2 – 1.0 % DMSO.

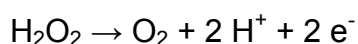
^{xxxvi} Kap. 1.4

^{xxxvii} Die jeweilige theoretische Sauerstoffausbeute der Katalase wurde als 100 % definiert. Werte für die gebildete Sauerstoffmenge bei einer H_2O_2 -Konzentration > 600 μM wurde nicht berücksichtigt, da diese zu einer Sauerstoffkonzentration führen die größer als die Sättigungskonzentration von Sauerstoff in Wasser ist, so dass es zum Ausgasen der Lösung kommt.

^{xxxviii} Diese Ergebnisse wurden von Hr. Prof. Dr. Dr. de Groot (Universitätsklinikum Essen) freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Abbildung 31 zeigt, dass bei den dort gewählten Bedingungen bei einem Wasserstoffperoxid / Katalysator Verhältnis von > 10 eine konstante Sauerstoffausbeute von etwa 87 %^{xxxix} erzielt wird.

Bei geringeren H_2O_2 -Konzentrationen, das heißt bei einem Wasserstoffperoxid / Katalysator Verhältnis ≤ 2 steigt die prozentuale Sauerstoffausbeute auf über 100 % an. Wird der Verlauf der Kurve auf eine Wasserstoffperoxidkonzentration von 0 μM extrapoliert, so erhält man eine Sauerstoff-Ausbeute von ~ 200 %^{xxxvii}. Dies erklärt sich dadurch, dass bei niedrigen Wasserstoffperoxidkonzentrationen neben dem katalaseartigen Mechanismus, der zwei Moleküle Wasserstoffperoxid zu einem Molekül Sauerstoff umsetzt, ein weiterer Reaktionsweg zunehmend an Bedeutung gewinnt, bei dem ein Molekül Wasserstoffperoxid zu einem Molekül Sauerstoff umgesetzt wird, entsprechend der formalen Gleichung:



Das heißt, bei, bezogen auf die Katalasestöchiometrie, unterstöchiometrischer Wasserstoffperoxidkonzentration wirkt Wasserstoffperoxid als Reduktionsmittel für den Komplex.

Als Maß für die nichtstöchiometrische Umsetzung von H_2O_2 durch **Fe-16-BF4** wurde im Klinikum Essen eine *turn over number* (TON) von 79 ± 14 bestimmt^{xl}. Das heißt, es werden im Mittel 79 Moleküle Wasserstoffperoxid durch ein Molekül Katalysator zu Sauerstoff umgesetzt.

Dieser Wert ist größer als die Werte der in Kapitel 1.4 beschriebenen, als „katalasemimetisch“ bezeichneten Eisen-Porphyrine **1** – **4** und wurde zudem bei annähernd physiologisch relevanten Katalysator- und Wasserstoffperoxidkonzentrationen bestimmt. Darüber hinaus wurden die bekannten „Katalasemimetika“ meist in Lösungen mit einem hohen Anteil an organischen Lösungsmitteln und oder physiologisch irrelevant niedrigen pH-Werten untersucht. Außerdem zeigten diese Verbindungen bei niedrigeren

^{xxxix} bezogen auf eine potenzielle Ausbeute der Katalase

^{xl} Diese Ergebnisse wurden von Hr. Prof. Dr. Dr. de Groot (Universitätsklinikum Essen) freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Konzentrationen an Katalysator oder Wasserstoffperoxid und einem pH-Wert von ~ 7.2 keine oder nur sehr geringe katalasemimetische Eigenschaften^{XLI}.

Zur weiteren Erfassung der kinetischen Daten der Zersetzung von Wasserstoffperoxid bzw. der Bildung von Sauerstoff dieser katalytischen Reaktion wurde der zeitliche Verlauf der Reaktion untersucht.

Dazu wurde zuerst, wie in Abbildung 32 gezeigt, die Bildung an Sauerstoff in Abhängigkeit von der Zeit bei unterschiedlichen Wasserstoffperoxidmengen und konstanter Katalysatormenge von **Fe-16-BF₄** gemessen.

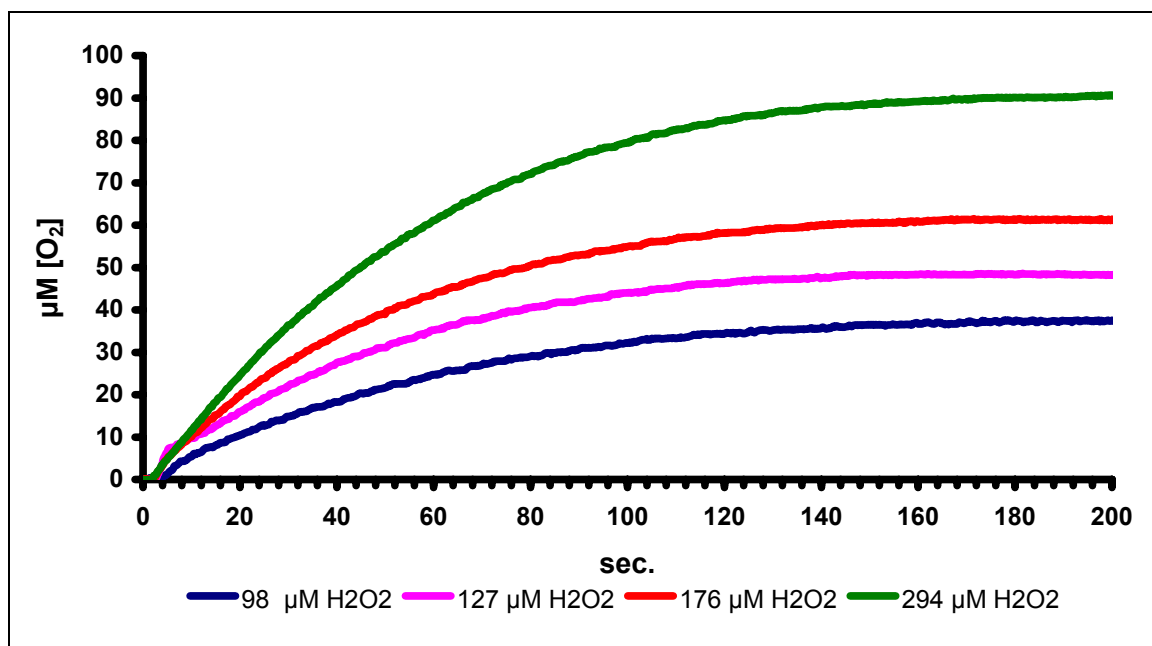
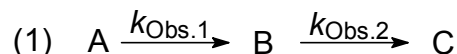


Abb. 32: Darstellung der zeitabhängigen Bildung von Sauerstoff (O₂) bei verschiedenen Wasserstoffperoxid-Konzentrationen, einer **Fe-16-BF₄**-Konzentration von 6 µM, 1 % DMSO, pH = 7.2 und 24 °C.

Aus Abbildung 32 ist zu sehen, dass in allen Fällen am Anfang der Reaktion ($t < 5$ sec.) die Sauerstoffbildung nur sehr gering ist, anschließend steigt die Bildungsgeschwindigkeit stark an und wird danach mit zunehmender Reaktionszeit wieder geringer. Dabei ist die maximal gebildete Sauerstoff-Menge proportional der eingesetzten Wasserstoffperoxid-Menge. Der S-förmige Verlauf dieser Kurven deutet auf eine Reaktionsfolge hin, bei der das Endprodukt (C) Sauerstoff im Sinne

^{XLI} Kap. 1.4.4

einer Konsekutivreaktion (1) über eine Zwischenstufe gebildet wird, im einfachsten Fall^[92]:



Eine numerische Anpassung der Konzentrations-Zeitwerte am entsprechenden Geschwindigkeitsgesetz steht im Einklang dieser Annahme^{XLII}. Dabei wurde die beste Übereinstimmung der gemessenen Werte mit einer gefitteten Kurve für zwei Folgereaktionen 1. Ordnung erhalten, mit Werten für $k_{\text{Obs.1}}$ bzw. $k_{\text{Obs.2}}$ von $(408 \pm 153) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ und $(20.45 \pm 2.56) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. Aufgrund des S-förmigen Verlaufs der Kurven ist davon auszugehen, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gesamtreaktion der letzte ist.

Da aufgrund der vorher beschriebenen Ergebnisse neben der gewünschten Zersetzung von Wasserstoffperoxid auch undefinierte Folge- und Nebenreaktionen stattfinden, die zu einer Desaktivierung des Katalysators führen können, wurden die Anfangsbildungsgeschwindigkeiten ermittelt, da diese von den Folgereaktionen nur unwesentlich beeinflusst sein sollten. Aus diesen Anfangsbildungsgeschwindigkeiten kann, da die Katalysereaktion aus einer Vielzahl von Einzelschritten besteht, nur eine scheinbare Geschwindigkeitskonstante k_{app} bestimmt werden.

In Abbildung 33 sind die gemessenen Anfangsbildungsgeschwindigkeiten bei verschiedenen Wasserstoffperoxidkonzentration (59 μM , 157 μM , 255 μM , 362 μM und 460 μM) und einer **Fe-16-BF₄**-Konzentration von 6.6 μM dargestellt.

^{XLII} Als Programm wurde TableCurve® 2D Ver. 4 benutzt

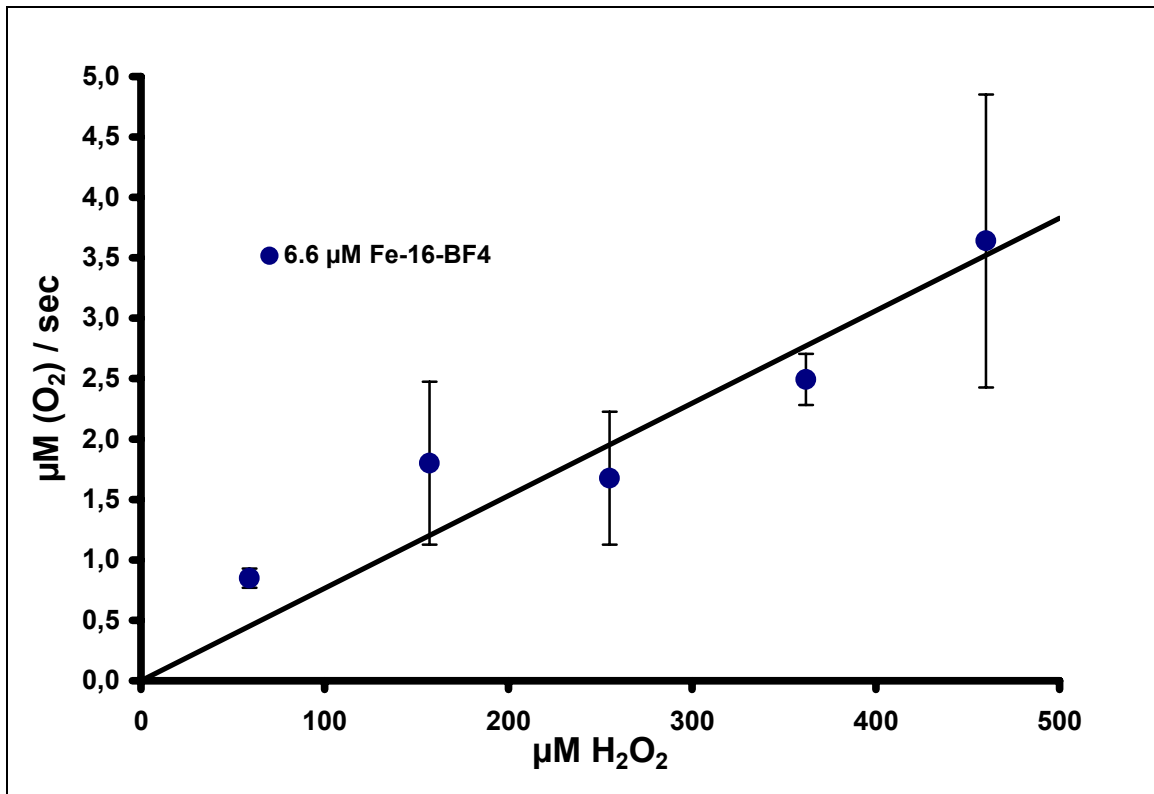
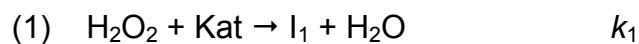


Abb. 33: Darstellung der Anfangsbildungsgeschwindigkeit von Sauerstoff in Abhängigkeit von der eingesetzten Wasserstoffperoxid-Menge bei pH 7.2 und 25 °C

Bei Annahme eines dem der Katalase ähnlichen BCT-Mechanismus^[24], der auch mit den Ergebnissen der Untersuchungen des Zeitverhaltens des Wasserstoffperoxidabbaus bzw. der Sauerstoffentwicklung in Einklang steht, lässt sich folgendes Minimalreaktionsschema annehmen^{XLIII}:



Dabei wird der zweite Schritt entsprechend den Ergebnissen der Konzentration-Zeitverlaufsanalysen als der geschwindigkeitsbestimmende angesehen.

Da die Anfangsbildungsgeschwindigkeit bei gleicher Katalysator-Konzentration direkt proportional der eingesetzten Wasserstoffperoxidkonzentration ist, kann man für beide Schritte eine Reaktion pseudo-1. Ordnung annehmen.

^{XLIII} I_1 entspricht einem Intermediat

Des Weiteren entspricht die Intermediatkonzentration höchstens der Anfangskatalysatorkonzentration und die Wasserstoffperoxidkonzentration innerhalb des Zeitrahmens in dem die Anfangsbildungsgeschwindigkeit gemessen wird annähernd ihrer Anfangskonzentrationen.

Somit gilt:

$$\frac{d[\text{O}_2]}{dt} = k_{\text{app}} [\text{H}_2\text{O}_2] ; k_{\text{app}} = k_2 [\text{Kat}] \Rightarrow \frac{k_{\text{app}}}{[\text{Kat}]} = k_2$$

Daraus errechnet sich, unter der Berücksichtigung der verschiedenen Katalysatorkonzentrationen, eine Mindestgeschwindigkeitskonstante k_2 von $\sim 1227 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Dieses Ergebnis deckt sich auch gut mit dem im Klinikum Essen später ermitteltem Wert von $1557 \pm 120 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ^{XLIV}.

Geht man bei der Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten aus den Daten über den zeitlichen Verlauf der Sauerstoff-Bildung (Abb. 32) von den gleichen Randbedingungen was den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion, Reaktionsverhalten bzw. Reaktionsordnung und die Konzentrationsverhältnisse angeht aus, so erhält man nach Umformung:

$$\frac{k_{\text{Obs.1}}}{[\text{I}_1]} = k_2 \quad \text{mit } k_{\text{Obs.1}} = 20.45 \cdot 10^{-3} \text{ und } [\text{I}_1] = 6 \mu\text{M}$$

für k_2 einen Wert von $3408 \pm 427 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Diese auf zwei unterschiedlichen Wegen, ermittelten Werte für k_2 (der Mindestgeschwindigkeitskonstante) differieren um den Faktor zwei, was Anbetracht des groben Näherungscharakters des Reaktionsschemas als zufriedenstellend angesehen werden kann.

Die ermittelte Geschwindigkeitskonstante des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes k_2 ist zwar deutlich geringer, und zwar um den Faktor $10^3 - 10^4$, als die der natürlichen Katalase von $10^6 - 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ^[24], aber deutlich höher als die des „freien“ Eisens(III) oder der bekannten Eisen(III)-Amino-poly-Carbonsäure-

^{XLIV}Dieses Ergebnis wurde von Hr. Prof. Dr. Dr. de Groot (Universitätsklinikum Essen) freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Komplexe^[93]. Bei keinem der bisher beschriebenen „Katalasemimetika“ wurde ein Wert für k bei den hier verwendeten Bedingungen bestimmt, da diese unter „physiologischen“ Bedingungen nicht Katalase-aktiv sind^{XLV}.

4.4 MECHANISTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR WASSERSTOFFPEROXIDZERSETZUNG VON **Fe-16-BF₄**

Um Aufschluss über die zur Desaktivierung von **Fe-16-BF₄** (TON = 79) führenden Reaktionen, sowie über den Grund für die nicht quantitative Sauerstoff-Ausbeute bei der Wasserstoffperoxid-Zersetzung (76 %) zu gewinnen, wurden Untersuchungen, die zur Aufklärung des Mechanismus dienen, durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können dann als Grundlage zur Planung effektiverer Komplexe dienen.

4.4.1 NMR-Spektroskopische Untersuchung der Reaktion von **Fe-16-BF₄** mit Wasserstoffperoxid

Da der Katalysator **Fe-16-BF₄** bei einem Wasserstoffperoxid- / Katalysator-Verhältniss > 63 zwar das Wasserstoffperoxid vollständig zersetzte, die Sauerstoffausbeute aber nur 76 % der theoretischen Menge betrug, ist es naheliegend, dass es im Rahmen dieser Reaktion zur Sauerstoffübertragung auf das vorhandene DMSO und / oder den Katalysator selbst kommt. Solche Oxidationsreaktionen können durch die Bildung von $\cdot\text{OH}$ -Radikalen initiiert sein. Um das zu untersuchen, wurde die Wasserstoffperoxidzerersetzung von **Fe-16-BF₄** in einem d_6 -DMSO / D_2O -Gemisch untersucht. Dabei fungiert d_6 -DMSO sowohl als Substrat für die Sauerstoffübertragung, als auch als Radikalfänger für die möglicherweise entstehenden $\cdot\text{OH}$ -Radikale (Abb. 34)^[94].

^{XLV} Kap. 1.4

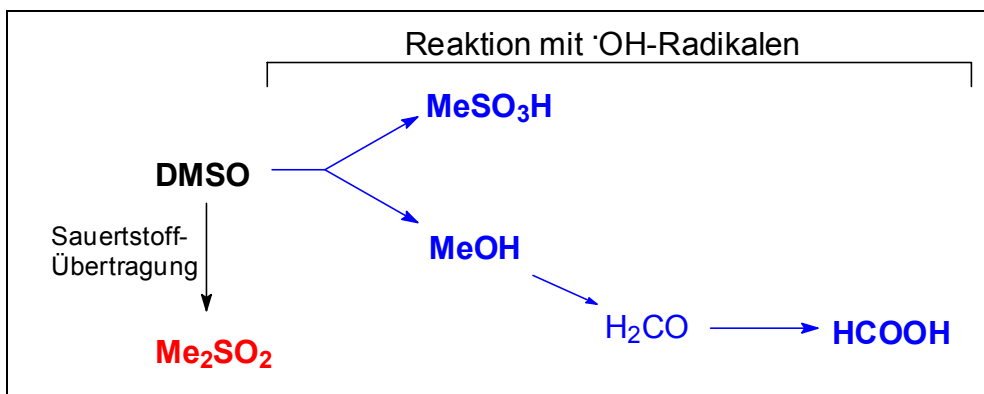


Abb. 34: Schematische Darstellung der Produktfolge des Abbaus von DMSO bei der Reaktion von **Fe-16-BF₄** mit H₂O₂ in DMSO (Die im ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Spektrum gefundenen Spezies sind fett dargestellt).

Im Ersten Fall sollte im Produktgemischspektrum ein Signal für Dimethylsulfon (d₆-Me₂SO₂) zu finden sein. Und im zweiten Fall sollten Signale der Produkte der Reaktion von DMSO mit ·OH-Radikalen zu sehen sein^[94].

Dazu wurde eine millimolare Lösung von **Fe-16-BF₄** in einem 1:1 Gemisch von d₆-DMSO und D₂O hergestellt, diese wurde vermessen und anschließend mit einer wässrigen Wasserstoffperoxidlösung (H₂O₂-Überschuss) versetzt und sofort wieder vermessen. Da es durch den schnellen Austausch von Deuterium mit Protonen bei den vorhandenen Produkten und dem Lösungsmitteln zu einer starken Linienverbreiterung kam, wurde nach der Reaktion etwas Natriumhydroxid zugegeben. Dadurch konnten scharfe, und somit besser interpretierbare Linien im ¹H-NMR-Spektrum erhalten werden und das breite HDO-Signal wurde deutlich schmaler (Abb. 35).

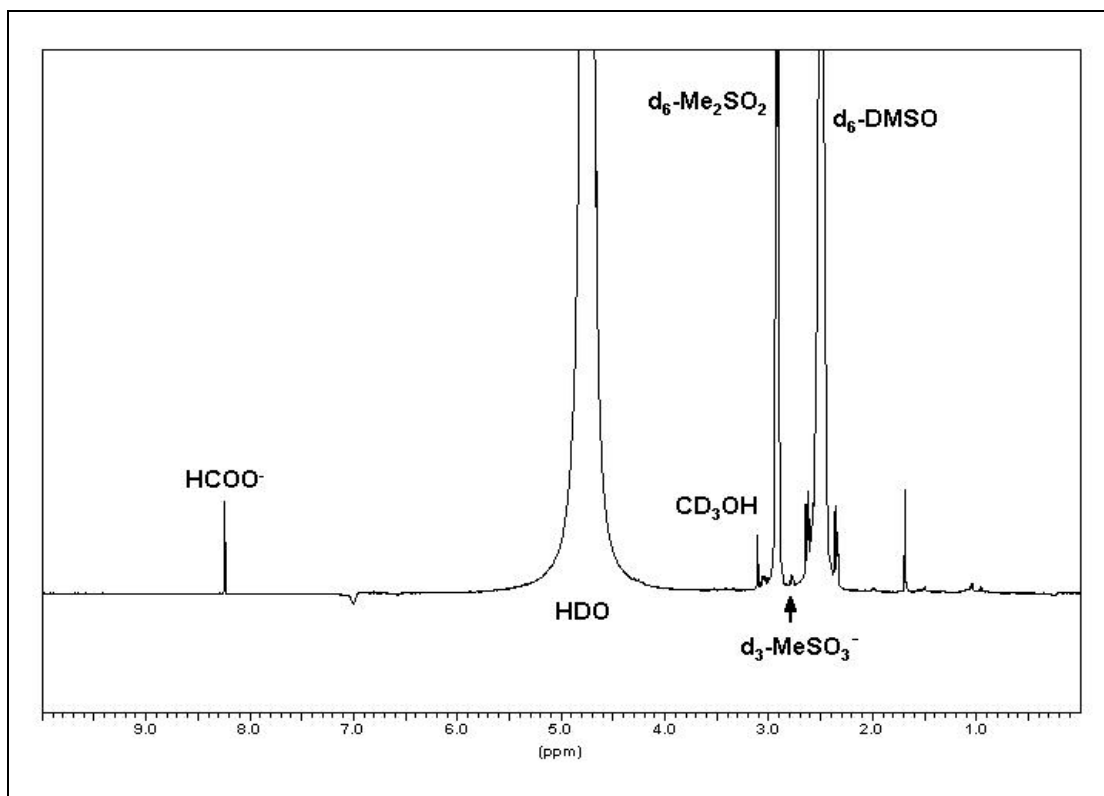


Abb. 35: Darstellung des ^1H -NMR-Spektrums nach der Reaktion von **Fe-16-BF₄** mit H_2O_2 / H_2O in $\text{d}_6\text{-DMSO}$ / D_2O nach NaOH Zugabe

Durch Vergleich mit Literaturangaben^[95,96] konnten als Produkte Formiat (HCOO^-), Deuteromethanol (CD_3OH), Dimethylsulfon ($\text{d}_6\text{-Me}_2\text{SO}_2$) und Methylsulfonat ($\text{d}_3\text{-MeSO}_3^-$) nachgewiesen werden. Diese Produkte wurden durch das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt (Abb. 36).

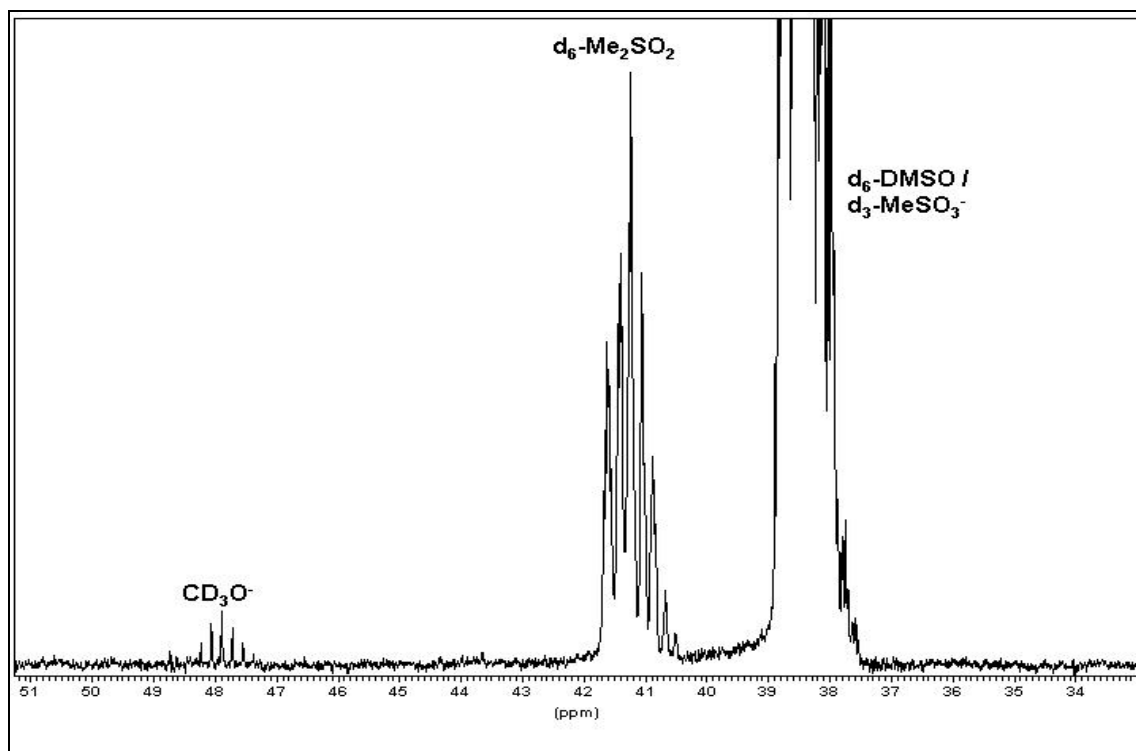


Abb. 36: Darstellung des ^{13}C -NMR-Spektrums nach der Reaktion von **Fe-16-BF₄** mit Wasserstoffperoxid / Wasser in $\text{d}_6\text{-DMSO} / \text{D}_2\text{O}$ nach Natriumhydroxidzugabe

Diese Reaktionsprodukte konnten in Abwesenheit von **Fe-16-BF₄** in einem Gemisch aus Wasserstoffperoxid, DMSO und D_2O nicht nachgewiesen werden, das heißt, DMSO ist gegenüber Wasserstoffperoxid inert. Daraus folgt, dass bei der Reaktion in Gegenwart von Wasserstoffperoxid mit **Fe-16-BF₄** eine reaktive Spezies entstehen muss, welche die entsprechenden Oxidationsschritte erst ermöglicht. Für die Sauerstoffübertragung auf DMSO könnte das eine dem „Compound I“ ähnliche Eisen-oxo-Spezies (LFe(IV)=O) sein, die im Rahmen des Katalysekreislaufes als Intermediat gebildet wird, und somit auch die Möglichkeit hat, statt mit weiterem Wasserstoffperoxid katalaseartig Sauerstoff zu bilden, mit DMSO im Rahmen einer peroxidaseartigen Reaktion dieses ohne Sauerstoffbildung zum Dimethylsulfon zu oxidieren. Die Bildung der Produkte Formiat (HCOO^-), Deuteromethanol (CD_3OH) und Methylsulfonat ($\text{d}_3\text{-MeSO}_3^-$) deutet, wie schon erwähnt, aber auch auf das Auftreten von freien $\cdot\text{OH}$ -Radikalen hin. Da die Menge an gebildetem Dimethylsulfon aber deutlich größer ist als die Menge der „ $\cdot\text{OH}$ -Radikal-Produkte“, scheint die Sauerstoffübertragungsreaktion die dominierende Reaktion zu sein. Die Freisetzung von $\cdot\text{OH}$ -Radikalen könnte allerdings einer der Gründe für die Desaktivierung von **Fe-16-BF₄** sein, da diese im

Rahmen von Wasserstoffabstraktionsreaktionen, sowie radikalischen Additionsreaktionen mit dem Liganden des Katalysators reagieren und diesen somit letztendlich auch zersetzen können. Als weiteres Verfahren zum Nachweis der Bildung von $\cdot\text{OH}$ -Radikalen wurde die ESR-Spektroskopie verwendet.

4.4.2 Ergebnisse und Diskussion ESR-Spektroskopischer Untersuchungen der Reaktion von **Fe-16-BF₄** mit Wasserstoffperoxid

Um herauszufinden, ob während des katalytischen Zyklus der Wasserstoffperoxid-Zersetzung durch **Fe-16-BF₄** $\cdot\text{OH}$ -Radikale entstehen, wurde der häufig in der Literatur^[97,98] verwendete Radikalfänger 5,5-Dimethyl-1-pyrrolin-N-Oxid (DMPO) eingesetzt. Dieser Radikalfänger reagiert mit $\cdot\text{OH}$ -Radikalen nach folgendem Schema (Abb. 37)^[97]:

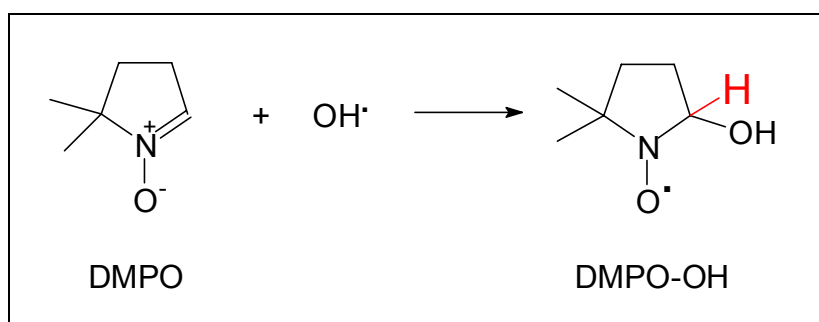


Abb. 37: Reaktionsschema von DMPO mit $\cdot\text{OH}$ -Radikalen

Die Untersuchung wurde in einer Phosphatpufferlösung bei einem pH-Wert von 7.2, einem Zusatz von 1 % DMSO, einer Konzentration von **Fe-16-BF₄** von 6 μM und einer Wasserstoffperoxidkonzentration von 600 μM durchgeführt. Dabei wurden ESR-Spektren vor, direkt nach und einige Zeit nach Zugabe des Wasserstoffperoxids aufgenommen und verglichen (Abb. 38).

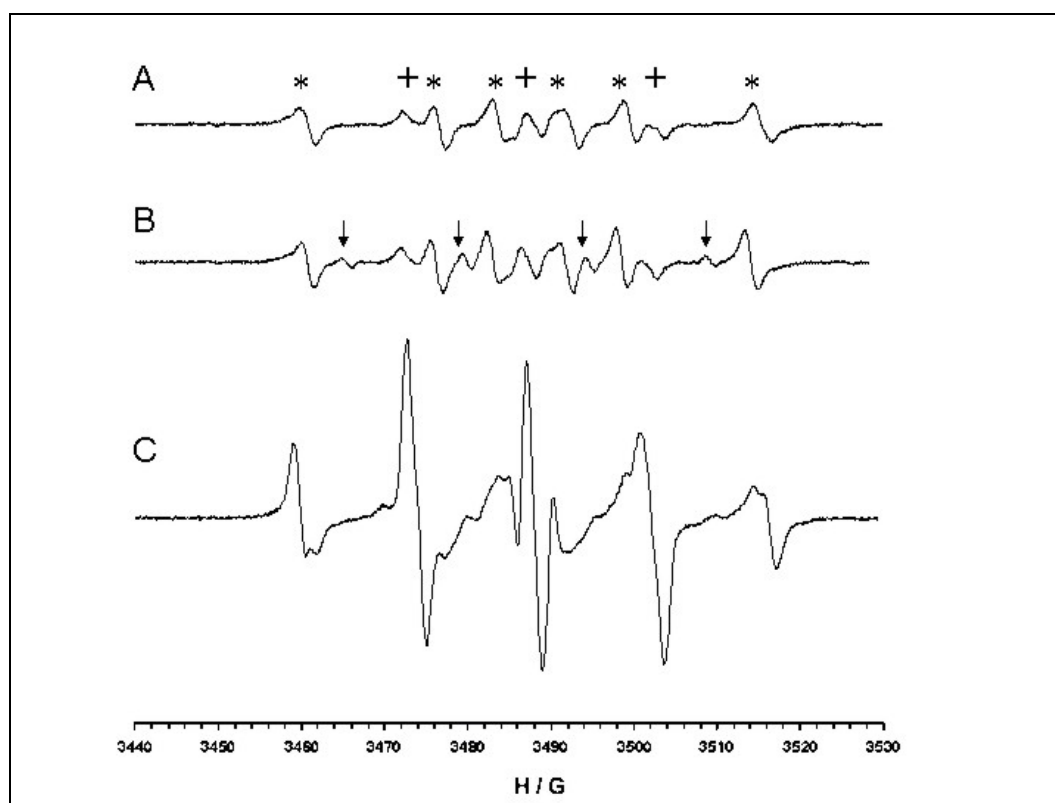
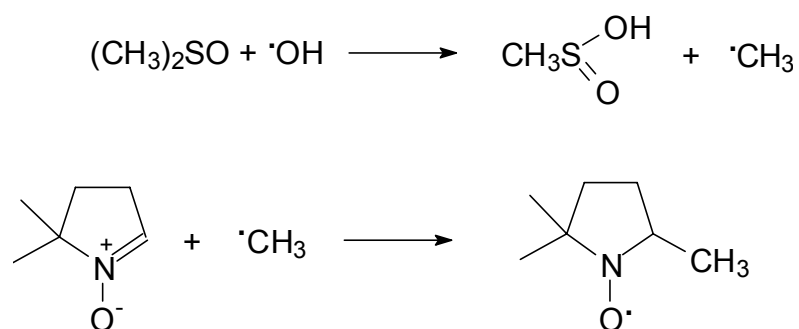


Abb. 38: ESR-Spektren der Reaktion von **Fe-16-BF₄** (6 μ M) und H₂O₂ (600 μ M) in Phosphatpuffer mit 1 % DMSO (pH 7.2) bei Anwesenheit von DMPO: **A** vor Zugabe von H₂O₂; **B** direkt nach Zugabe von H₂O₂; **C** 30 min. nach Zugabe von H₂O₂.

Direkt nach der Wasserstoffperoxidzugabe ist die Bildung vier neuer Signale (Abb. 38 B, ↓) deutlich zu erkennen. Mit zunehmender Reaktionsdauer verschwinden diese Signale wieder. Darüber hinaus kann man beobachten, dass die Signalintensität der in Abbildung 38 A mit * und + gekennzeichneten Signale während der Messung zunimmt, wobei die Zunahme der Signalintensität der drei mit + gekennzeichneten Signale größer ist als die der mit * gekennzeichneten Signale. Die vier mit ↓ gekennzeichneten Signale entsprechen den erwarteten Signalen des DMPO-OH-Adduktes, die dadurch entstehen, dass die Hyperfein-Kopplung des Stickstoffatoms im DMPO-OH der des β -Wasserstoffatoms entspricht ($a(N) = 14.8$ G, $a(H) \sim 14.8$ G) und somit durch Überlagerung aus einem Dublett eines Triplets vier Signale mit dem Intensitätsverhältnis von 1:2:2:1 werden. Das nachfolgende Verschwinden der Signale des DMPO-OH kann durch die oxidativen Bedingungen innerhalb der Reaktionslösung die zu einem Abbau des DMPO-OH führen begründet werden.

Die schon vor Zugabe des Wasserstoffperoxids vorhandenen Signale (Abb. 38 A) sind Addukten von kohlenstoffzentrierten Radikalen am DMPO zuzuordnen, wobei die in Abbildung 38 A mit * gekennzeichneten Signale mit dem CH₃-Adukt des DMPO's ($a(\text{N}) = 16.0 \text{ G}$, $a(\text{H}) = 23.1 \text{ G}$) in Einklang sind^[99]. Die Intensität dieses Signals steigt nach Zugabe von Wasserstoffperoxid an, was auf die erwartete Bildung von Methyl-Radikalen durch Reaktion von $\cdot\text{OH}$ -Radikalen mit DMSO hindeutet^[100]:



Das Triplett (Abb. 38 A, + $\{a(\text{N}) = 15.0 \text{ G}$, $a(\text{H}) \leq 1.0 \text{ G}\}$) ist durch die Bildung eines DMPO-Derivates erklärbar, bei dem es entweder zu keiner oder nur zu einer sehr kleinen Kopplung mit dem β -Wasserstoffatom (Abb. 37, rot) kommt, welche im Rahmen dieser Messung nicht detektiert werden kann. Um welche Spezies es sich genau handelt kann anhand dieser Messungen nicht analysiert werden. Naheliegend ist, dass dieses Radikal durch Weiteroxidation von primären DMPO-Addukten entsteht, da die Intensität der Signale in diesem oxidativen Medium mit der Zeit zunimmt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der ESR-Untersuchungen die Befunde der NMR-Untersuchungen hinsichtlich der Bildung von $\cdot\text{OH}$ -Radikalen bestätigen.

4.4.3 Ergebnisse und Diskussion von UV/Vis-Spektroskopischen Untersuchungen zum Nachweis reaktiver Oxo-Eisenspezies von **Fe-16-BF₄**

Da sowohl die Ergebnisse der Sauerstoffmessungen als auch die der NMR-Untersuchungen der Reaktion von **Fe-16-BF₄** mit Wasserstoffperoxid auf die Existenz einer Eisen-Oxo-Spezies als Intermediat hindeuteten, wurde die mögliche Bildung solcher Intermediate mit UV/Vis-spektroskopischen Methoden untersucht. Die UV/Vis-Spektroskopie stellt sowohl für Porphyrin-Systeme und zyklische Nicht-Porphyrin-Systeme als auch für offenkettige Systeme eine einfache Methode des Nachweises von Eisen(IV)-Oxo-Komplexen dar^{XLVI}.

Dazu wurde in einer Phosphatpufferlösung bei pH 7.2 zu einer Komplexlösung von **Fe-16-BF₄** Wasserstoffperoxid gegeben, und die zeitliche Veränderung des UV/Vis-Absorptionsspektrums mit Hilfe einer Rapid-Scan Apparatur beobachtet (Abb. 39). Der verwendete Phosphatpuffer diente dazu vergleichbare Rahmenbedingungen wie bei der Sauerstoffmessung zur Ermittlung der katalytischen Eigenschaften^{XLVII} von **Fe-16-BF₄** zu erhalten.

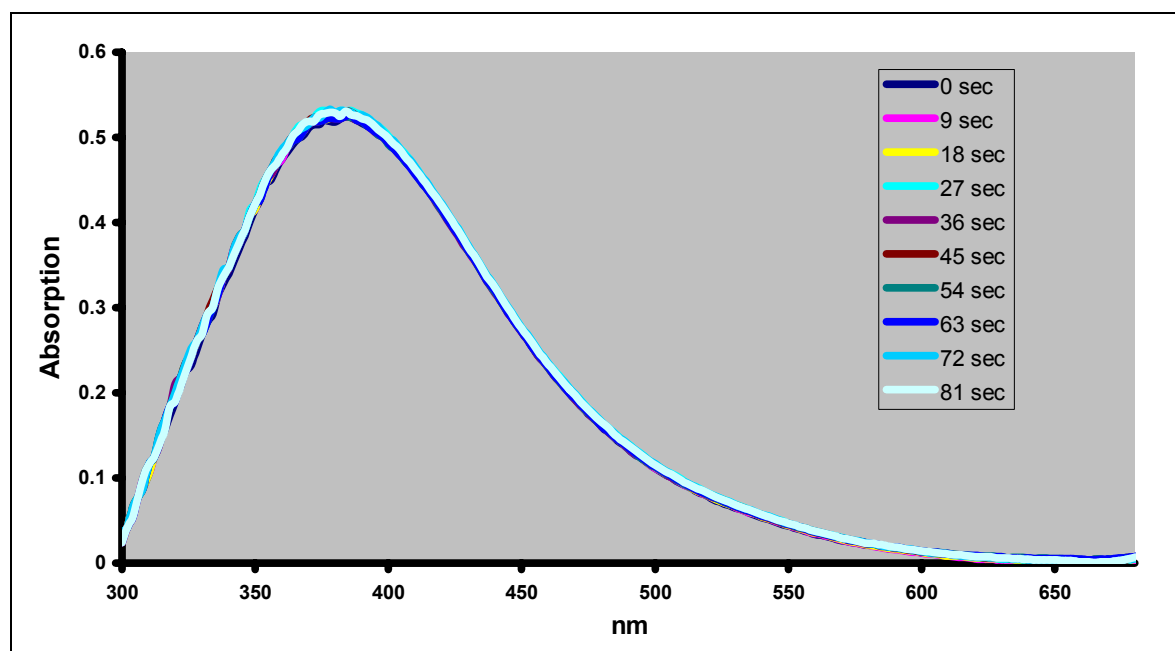


Abb. 39: Aufnahme der UV/Vis-Spektren der Reaktion von **Fe-16-BF₄** (100 μ M) mit Wasserstoffperoxid (100 μ M) in Phosphatpuffer (50 mM) bei pH 7.2 und 23 $^{\circ}$ C

^{XLVI} Siehe Kapitel 1.5

^{XLVII} Kap. 4.3

In Abbildung 39 ist zu erkennen, dass es während des Beobachtungszeitraums von 81 Sekunden weder zu einer beobachtbaren Abnahme der Absorption beim Absorptionsmaximum von 380 nm noch zu der Ausbildung eines neuen Absorptionsmaximums^{XLVIII} kam. Da es unter den angewandten Bedingungen aber zu einer Reaktion von **Fe-16-BF₄** mit Wasserstoffperoxid kommt^{XLIX}, muss es für diese Beobachtung bestimmte Gründe geben. Dass es zu keiner detektierbaren Abnahme der Absorption bei 380 nm kommt, kann dadurch erklärt werden, dass es bei dem verwendeten Stoffmengenverhältnis von **Fe-16-BF₄** zu Wasserstoffperoxid von 1:1 zu keinem nennenswerten Abbau des Komplexes und somit der Absorption kommen kann, da **Fe-16-BF₄** eine TON von 79 besitzt^L. Das Ausbleiben eines neuen Absorptionsmaximums kann dadurch erklärt werden, dass die „steady-state“ Konzentration eines gebildeten Intermediates nicht groß genug ist um im UV/Vis-Absorptionsspektrum detektiert werden zu können. Des Weiteren ist es vorstellbar, dass die Absorption des Intermediats der des Katalysators annähernd entspricht.

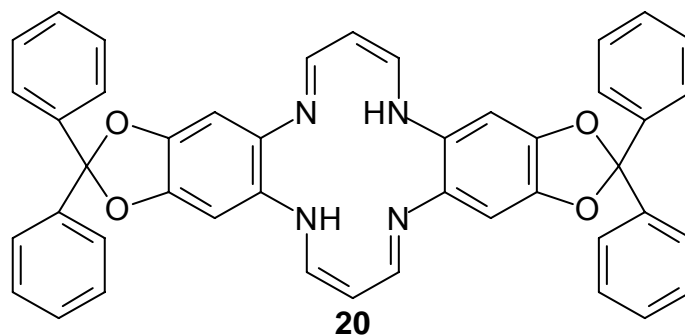
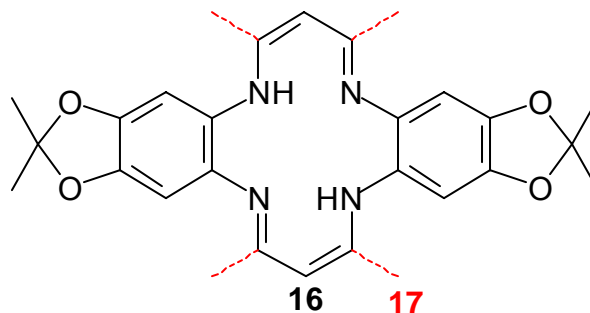
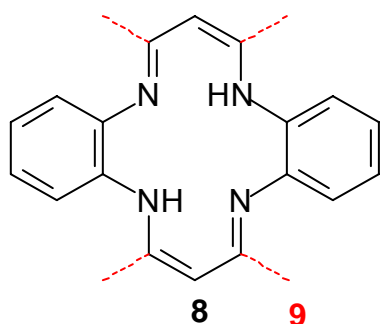
^{XLVIII} Ein Entstehen neuer Absorptionsbanden im Bereich von 500 nm bis 800 nm, wie sie für reaktive Oxo-Eisen-Komplexe (Compound I : 650 nm; Compound II : 540 nm; O=Fe^{IV}-TMP : 545 nm; O=Fe^{IV}-TMP^{•+} : 660 nm; O=Fe^{IV}-Cyclam-acetat: 676 nm) bekannt sind, wäre zu erwarten gewesen.

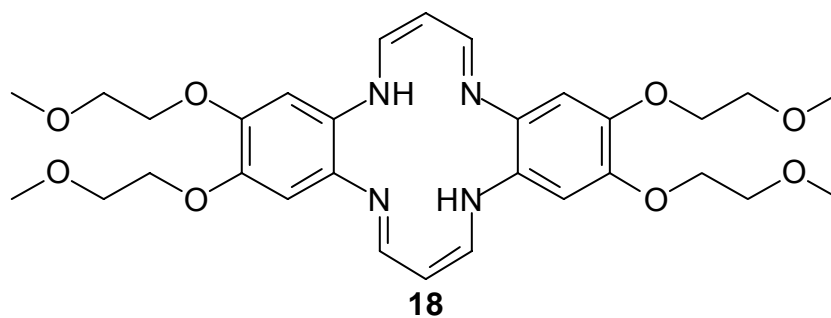
^{XLIX} Kap. 4.3.1.1

^L Kap. 4.3.1.2

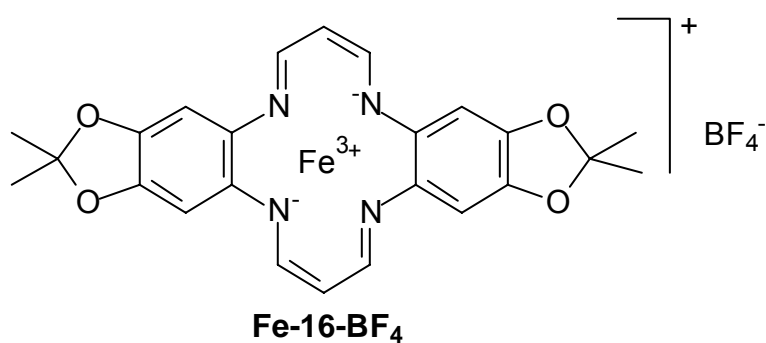
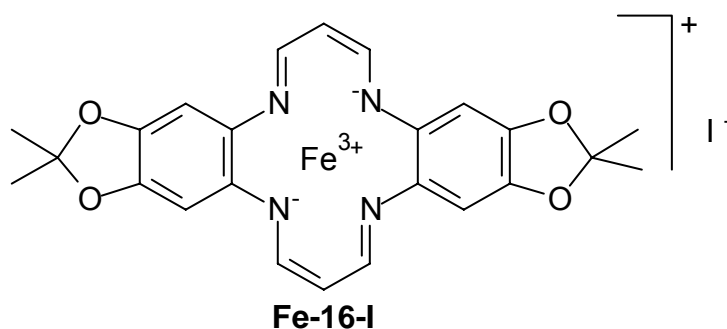
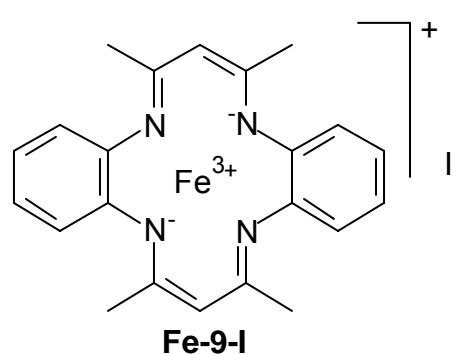
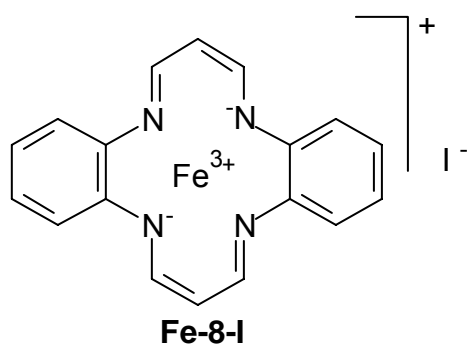
5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung der Eisen(III)-Komplexe von 14-gliedrigen Stickstoff-Makrozyklen auf der Basis des von Hiller^[55] beschriebenen 5,14-Dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulens (**8**) und des von L' Eplattenier^[56] beschriebenen 6, 8, 15, 17-Tetramethyl-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulens (**9**). Diese sollten dann auf ihre katalasemimetischen bzw. wasserstoffperoxidzersetzenden Eigenschaften hin untersucht werden, um festzustellen, ob sie als Ausgangsverbindungen bzw. Grundmuster möglicher Katalasemimetika dienen können. Basierend auf den genannten Verbindungen konnten die folgenden modifizierten Liganden durch Substitution verschiedener Wasserstoffatome der Aromaten mit unterschiedlichen sauerstoffhaltigen Substituenten synthetisiert werden.





Die dargestellten Eisen(III)-Komplexe von **8** (**Fe-8-I**), **9** (**Fe-9-I**) und **16** (**Fe-16-I**, **Fe-16-BF₄**) wurden auf ihre katalasemimetischen Eigenschaften hin untersucht. Von den Liganden **17**, **18**, und **20** konnten im Rahmen dieser Arbeit keine Eisen(III)-Komplexe erhalten werden.



Dabei zeigte sich, dass, bei den annähernd physiologischen Bedingungen^L bei denen die Untersuchungen stattfanden, ausschließlich der Eisen(III)-Komplex **Fe-16-BF₄** die Eigenschaft hatte Wasserstoffperoxid zu zersetzen. Dieses machte er mit einer Sauerstoffausbeute von $76 \% \pm 12 \%^{LI}$, wobei das Wasserstoffperoxid vor der Desaktivierung des Katalysators vollständig abgebaut wurde. Diese Beobachtung deckt sich auch gut mit der am Klinikum Essen gemessenen Ausbeute von ca. $87 \%^{[91]}$. Die kinetischen Untersuchungen dieser Wasserstoffperoxidzersetzung ergaben einen Wert für die Mindestgeschwindigkeitskonstante des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes von $\sim 1227 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Auch hier zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit dem später am Klinikum Essen ermittelten Werten von $1557 \pm 120 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ^[91].

Weitere Untersuchungen ergaben, dass der Katalysator durchschnittlich 79 ± 14 Katalysezyklen durchläuft bevor er desaktiviert wird ^[91]. Aus diesen Ergebnissen lässt sich zum einen schließen, dass ein zusätzlicher Mechanismus des Wasserstoffperoxidabbaus, ähnlich dem der Peroxidase, bei dem kein Sauerstoff frei wird, stattfindet, und zum anderen, dass eine weitere Reaktion mit einem Intermediat abläuft, die zur Desaktivierung des Komplexes führt. Bei einem Wasserstoffperoxid / Katalysator Verhältnis ≤ 2 wird Sauerstoff im stöchiometrischen Verhältnis 1:1 aus Wasserstoffperoxid freigesetzt.

Mechanistische Untersuchungen der Wasserstoffperoxidzersetzung mittels NMR- und ESR-Spektroskopie ergaben, dass im Laufe des katalytischen Zyklus geringe Mengen an $\cdot\text{OH}$ -Radikalen freigesetzt werden. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchungen, dass eine Spezies auftreten muss, die ähnlich dem Compound I in der Lage ist Sauerstoffübertragungsreaktionen durchzuführen. Da die Bildung einer solchen Spezies nicht mit Hilfe der UV/Vis-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte, bedeutet das, dass die *steady-state*-Konzentration dieser Verbindung nur sehr gering ist, was auf eine hohe Reaktivität des Intermediates hindeutet.

^L Untersucht wurde in wässriger Lösung (Phosphatpuffer pH = 7.2) bei micromolaren Eduktkonzentrationen

^{LI} Die Ausbeute ist bezogen auf eine theoretische Sauerstoffausbeute bei der Wasserstoffperoxidzersetzung durch Katalase.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit dem Komplex **Fe-16-BF₄** erstmals ein Eisen(III)-Komplex hergestellt wurde, der Wasserstoffperoxid bei annähernd physiologischen Bedingungen, was Medium, pH-Wert und Konzentration sowohl des Wasserstoffperoxids als auch des Komplexes angeht, mit hoher Ausbeute zu Sauerstoff umsetzt. Darüber hinaus scheint der katalytische Prozess nach einem dem der Katalase ähnlichen Mechanismus zu verlaufen, so dass hier erstmals von einem „echten“ Katalasemimetikum gesprochen werden kann.

Daher stellen der Komplex **Fe-16-BF₄** bzw. der Ligand **16** wichtige Modellverbindungen zur Darstellung zukünftiger Katalasemimetika dar.

6 AUSBLICK

Aufgrund der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse lässt sich sagen, dass die Liganden des TAA-Typs eher in der Lage sein sollten Eisenkomplexe zu bilden, die katalasemimetische Eigenschaften besitzen als die Liganden des TMTAA-Typs. Die Entwicklung weiterer verbesserter Katalasemimetika sollte also auf Liganden des TAA-Typs basieren.

Eine besondere Schwierigkeit im Rahmen dieser Arbeit stellte die Komplexierung der Liganden mit Eisen dar. Daher wäre es wichtig ein Standardverfahren für die Komplexierung der Liganden mit Eisen zu finden, damit man einfacher an die Eisen(III)-Komplexe der synthetisierten Ligandenvariationen gelangen kann, um so diese schnell auf ihre Eigenschaft hin zu untersuchen, katalasemimetische Komplexe bilden zu können. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen könnten dann wieder in die Entwicklung neuer Ligandenvariationen einfließen, um so die katalasemimetischen Eigenschaften der zu synthetisierenden Verbindungen zu verbessern.

Ein Ansatzpunkt für die Variation des Liganden stellt die Verbindung **20** dar. Bei diesem Liganden bieten die zusätzlichen Aromaten die Möglichkeit durch Einbringung von Substituenten, welche die Wasserlöslichkeit erhöhen, der Lipophilie des Liganden entgegenzuwirken. Als Substituenten bieten sich zum Beispiel Sulfonsäuregruppen an. Diese würden die Wasserlöslichkeit erhöhen ohne eine große Konkurrenz zum zentralen Ringsystem bei der Komplexierung von Eisen zu bilden. Aus letzterem Grund sind längere Etherketten als „Lösungsvermittler“ zu vermeiden, da diese schon bei **18** zu einer unspezifischen Komplexierung des Eisens führten. Eine Erhöhung der Wasserlöslichkeit hätte zur Folge, dass man bei den Komplexen gegebenenfalls auf die Verwendung von DMSO als Lösungsvermittler verzichten könnte, wodurch zum einen die Peroxidasereaktion des Katalasemimetikums unterbunden wird und man zum anderen physiologischen Messbedingungen näher käme.

Einen weiteren Ansatzpunkt für eine Ligandenvariation stellt das zentrale Ringsystem dar. An diesem könnte ein „Henkel“ angebracht werden an dem in Analogie zu den Verbindungen **1** und **2** eine OH-Gruppe steht, welche gleich dem Tyrosinrest der

nativen Katalase die fünfte Koordinationsstelle des Eisens besetzt und damit zu einer Erhöhung der katalytischen Aktivität führen sollte.

Weitere wichtige Informationen für die Gestaltung zukünftiger Ligandenvariationen und den daraus gebildeten Komplexen können weitergehende Untersuchungen zum Mechanismus der Wasserstoffperoxid-Zersetzung des in dieser Arbeit synthetisierten Komplexes **Fe-16-BF₄** liefern. Wichtig wäre eine Analyse der bei dieser Reaktion gebildeten Produkte, um damit Aufschluss über die Art der Desaktivierung des Komplexes zu erhalten. Des Weiteren müssten weitergehende Untersuchungen klären, inwieweit die gebildeten $\cdot\text{OH}$ -Radikale Folge einer Nebenreaktion, oder ob sie Zwischenprodukte bei der Bildung eines Intermediates und somit für den katalytischen Prozess notwendig sind.

Ein wichtiger Punkt bei der Aufklärung des genauen Mechanismus der Wasserstoffperoxidzerersetzung durch **Fe-16-BF₄** ist das Verhalten des Komplexes bei niedrigen Wasserstoffperoxidkonzentrationen, da er dabei scheinbar aus einem Molekül Wasserstoffperoxid ein Molekül Sauerstoff generiert. Somit unterscheidet sich der Mechanismus der Wasserstoffperoxidzerersetzung durch **Fe-16-BF₄** in diesem Punkt deutlich von dem der nativen Katalase.

Schlussendlich sollten die Liganden und Komplexe auf ihre Wirkung in vitalen Zellen untersucht werden. Da die dargestellten Verbindungen keine cytotoxischen Eigenschaften aufweisen sollten, sondern ihre Aufgabe darin bestehen sollte, unter Bedingungen des oxidativen Stresses in den Zellen die übermäßige Bildung von ROS durch Abbau von Wasserstoffperoxid, und im Falle der Liganden darüber hinaus durch Komplexierung von überschüssigem Eisen, zu verhindern.

7 EXPERIMENTELLER TEIL

7.1 INSTRUMENTELLE ANALYTIK

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor der Universität Essen mit einem Elemental Analyser Model 1110 CHNS-O der Firma Carlo Erba-Instruments durchgeführt. Die quantitative Bestimmung von Eisenionen erfolgte ebenfalls dort mittels Atomabsorptionsspektroskopie durch ein Gerät der Firma Unicam Modell 939.

Kernresonanz-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-Spektren (500 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (125 MHz) wurden mit dem Gerät DRX-500 (AVANCE) der Firma Bruker gemessen.

Die ^1H -NMR-Spektren (200 MHz) wurden mit dem Gerät Gemini-200 der Firma Varian gemessen.

Massenspektrometrie

Die Spektrenaufnahme erfolgte mit einem Sektorfeld-Massenspektrometer Fisons ProSpec 3000. Als Betriebsart wurde *EI* (Elektronenstoßionisation, 70 eV) bei Direkteinlass gewählt.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte unter 200 °C wurden mit dem Gerät 510 der Firma Büchi bestimmt. Die Schmelzpunkte über 200 °C wurden unter Verwendung eines Mikroskop-Heiztisches (Reichert Thermovar) bestimmt.

Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

ESR-Spektroskopie

Die Messungen der ESR-Spektren wurden mit dem Gerät ESP 300 E der Firma Bruker durchgeführt.

Cyclovoltammetrie

Die Cyclovoltammogramme wurden mittels eines Potentiostaten, Modell PGSTAT 30 der Firma Autolab aufgenommen. Als Referenzelektrode diente eine Ag/AgCl-Elektrode in einer gesättigten ethanolischen Lösung von wasserfreiem Lithiumchlorid, die über ein Zwischenelektrolytgefäß mit Diaphragma in die Messlösung eintauchte. Als Arbeitselektrode kam eine Glassy-Carbon Scheibenelektrode, Modell 6.1241.060 und als Gegenelektrode eine Platinelektrode Modell 6.0301.100 der Firma Metrohm zur Anwendung.

UV/Vis-Spektroskopie

Die UV/Vis-Spektren wurden standardmäßig mit dem Gerät Cary 300 Bio der Firma Varian gemessen. Bei den Tieftemperaturmessungen wurde zusätzlich der Thermostat Eurotherm 2216 e der Firma Specac verwendet.

Die Rapid-Scan Messungen fanden mit Hilfe der „kryostopped-flow“-Apparatur SF 41 der Firma HiTech-Scientific Ltd. statt.

7.2 TROCKNUNG DER LÖSUNGSMITTEL^[101]

Die Trocknung der Lösungsmittel fand immer unter einer Argon Schutzgasatmosphäre statt.

Acetonitril

Acetonitril wurde erst über Phosphorpentoxid und dann über Natriumhydrid jeweils zehn Stunden bei Rückfluss gerührt, destilliert und anschließend durch Filtrieren über basischem und neutralem Aluminiumoxid gereinigt. Anschließend erfolgte die Feintrocknung durch zehnstündiges Rühren bei Rückfluss über Calciumhydrid und darauf folgender Destillation.

Diethylether

Diethylether wurde mit Natrium so lange bei Rückfluss gerührt, bis der zugesetzte farblose Indikator *p*-Phenylbenzophenon das violettfarbene Ketylradikalanion bildete^[102]. Anschließend wurde der trockene Diethylether destilliert.

Dimethylformamid

Dimethylformamid wurde destilliert und über neutralem Aluminiumoxid filtriert.

Dimethylsulfoxid

Dimethylsulfoxid wurde zwei Stunden über Calciumhydrid bei Rückfluss gerührt und anschließend destilliert.

Ethanol

Ethanol wurde mit 7.0 g Natrium je Liter versetzt, und nach Zugabe von 27.5 g Phthalsäurediethylester eine Stunde bei Rückfluss gerührt, und danach destilliert.

Methanol

Methanol wurde mit Magnesiumspänen versetzt, bei Rückfluss gerührt und destilliert.

Tetrahydrofuran

Tetrahydrofuran (s. Diethylether)

Toluol

Toluol (s. Diethylether)

Die anschließende Lagerung der getrockneten Lösungsmittel fand unter Schutzgas und über ausgeheiztem Molekularsieb geeigneter Porengröße statt.

Die verwendeten **sauerstofffreien Lösungsmittel** wurden durch das 45 minütige Einleiten von getrocknetem Argon 5.0 (Reinheit 99.999 %) erhalten (Abb. 40).

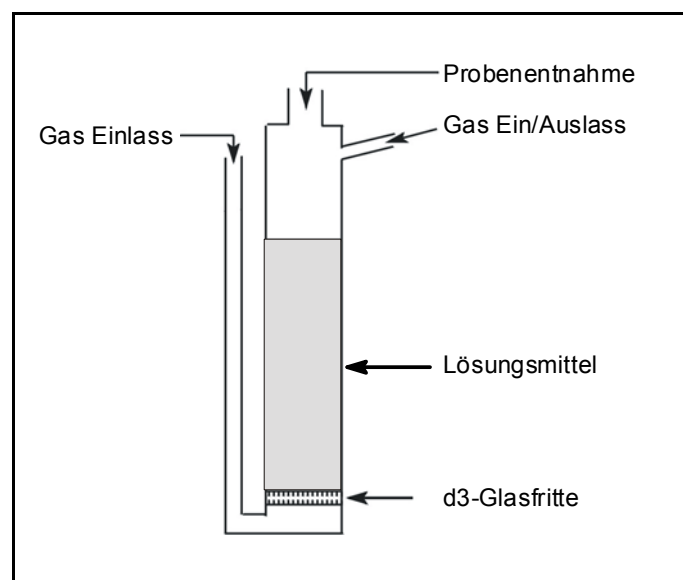
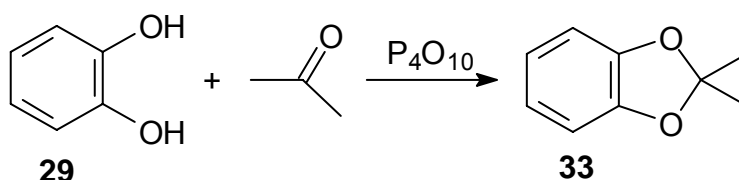


Abb.40: Schematische Darstellung der „Entgasungsapparatur“

7.3 SYNTHESEN DER LIGANDENBAUSTEINE

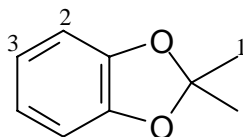
7.3.1 2,2-Dimethyl-benz-1,3-dioxol (**33**)^[62]

200.0 g (1.82 mol) Brenzkatechin (**29**) und 200 mL Aceton wurden auf 60 °C erhitzt. Anschließend wurden bei starkem Rühren in nicht zu kleinen Portionen und innerhalb von 15 Minuten 320.0 g (2.18 mol) Phosphorpentoxid zugefügt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Temperatur gerade unter dem Siedepunkt blieb. Danach wurde eine Stunde bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch eine Stunde ruhen gelassen.

Die weniger viskose Oberschicht wurde dekantiert und fraktionierend destilliert. (Sdp. 182 °C)

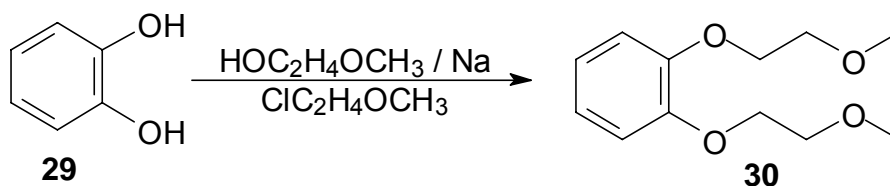
Ausbeute: 183.6 g (1.22 mol) 2,2-Dimethyl-benz-1,3-dioxol (**33**) (67 %)

Charakterisierung des Produktes:



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]: 1.71 (s, 6 H, 1-H); 6.76-6.80 (m, 4 H, 2-H, 3-H)

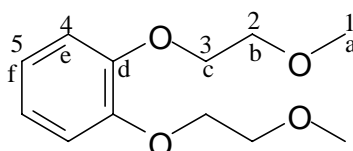
7.3.2 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-benzol (**30**) ^[60]

Nach der Zugabe von 16.0 g (0.70 mol) Natrium zu 240 mL 2-Methoxyethanol wurde in der Hitze (120 °C) 32.0 g (0.29 mol) Brenzkatechin (**29**) hinzugefügt. Die Suspension wurde bei 120 °C innerhalb von einer Stunde mit 68.4 g (0.72 mol) 2-Methoxyethylchlorid versetzt.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch sieben Stunden unter Rückfluss gerührt. Danach wurde Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat fraktionierend destilliert. (Sdp. 158 °C/1.2 kPa)

Ausbeute: 39.9 g (0.18 mol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-benzol (**30**) (59 %)

Charakterisierung des Produktes:



MS-Molmassenfeinbestimmung:	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$
Erw.	226.1205 amu
Gef.	226.1201 amu
Abw.	1.8 ppm

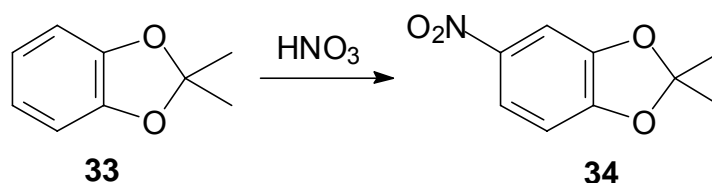
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 3.40 (s, 6 H, 1-H); 3.70 – 3.73 (m, 4 H, 2-H); 4.10 (m, 4 H, 3-H); 6.86 – 6.91 (m, 4 H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 58.83 (a); 68.57 (c); 70.83 (b); 114.85 (f); 121.43 (e); 148.84 (d)

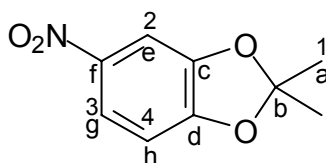
7.3.3 2,2-Dimethyl-5-nitro-benz-1,3-dioxol (**34**)^[62]



Innerhalb einer Stunde wurden zu 183.0 g (1.22 mol) 2,2-Dimethyl-benz-1,3-dioxol (**33**) 1.5 L 34 proz. Salpetersäure zugegeben. Dabei wurde bei starkem Rühren ein Temperaturbereich von 25 – 30 °C eingehalten. Anschließend wurde zwei Stunden bei 25 °C weitergerührt. Danach wurde das Gemisch auf 3 °C abgekühlt, der entstandene Feststoff abfiltriert, im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt wurde in Form gelber Nadeln erhalten. (Schmp. 91 °C)

Ausbeute: 225.0 g (1.15 mol) 2,2-Dimethyl-5-nitro-benz-1,3-dioxol (**34**) (94%)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₉H₉NO₄ [195.17]

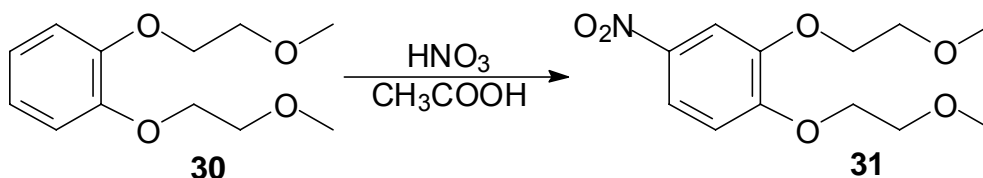
Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	55.39 %	4.65 %	7.18 %
Gef.	55.19 %	4.68 %	7.16 %

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 1.71 (s, 6 H, 1-H); 6.75 (d, ³J {3-H, 4-H} = 8.5 Hz, 1 H, 3-H); 7.56 (d, ⁴J {2-H, 4-H} = 2.6 Hz, 1 H, 2-H); 7.83 (dd, ³J {4-H, 3-H} = 8.6 Hz, ⁴J {4-H, 2-H} = 2.3 Hz, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 25.89 (a); 104.29 (e); 107.30 (h); 119.43 (g); 121.18 (b); 142.39 (f); 147.81 (c); 152.94 (d)

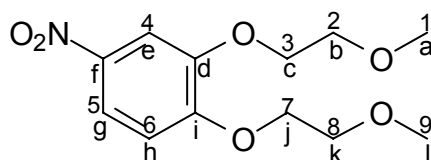
7.3.4 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol (**31**)^[61]

Zu einer Lösung von 14.0 mL 90 proz. Salpetersäure in 50.0 mL Eisessig wurde bei einer Temperatur von 6 °C und unter starkem Rühren innerhalb von zwei Stunden eine Lösung von 22.6 g (0.10 mol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-benzol (**30**) in 50.0 mL Eisessig zugetropft.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zwei Stunden ohne Kühlung gerührt und danach in 800 mL Eiswasser gegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet und anschließend aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt fiel dabei in Form gelber Nadeln an. (Schmp. 54 °C)

Ausbeute: 26.7 g (98.38 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol (**31**)
(98 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₁₂H₁₇NO₆ [271.27]

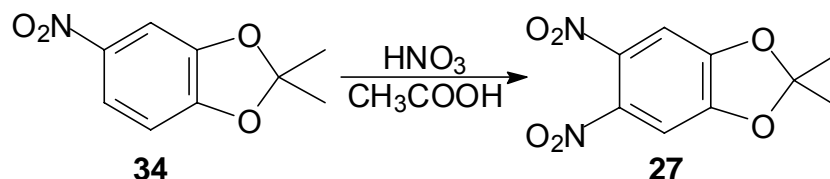
Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	53.13 %	6.32 %	5.16 %
Gef.	52.94 %	6.29 %	5.18 %

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 3.43 (s, 3 H, 1-H); 3.44 (s, 3 H, 9-H); 3.77 – 3.80 (m, 4 H, 2-H, 8-H); 4.19 – 4.23 (m, 4 H, 3-H, 7-H); 6.92 (d, ³J {6-H, 5-H} = 8.9 Hz, 1 H, 6-H); 7.76 (d, ⁴J {4-H, 5-H} = 2.6 Hz, 1 H, 4-H); 7.86 (dd, ³J {5-H, 6-H} = 8.9 Hz, ⁴J {5-H, 4-H} = 2.6 Hz, 1 H, 5-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 59.27, 59.33 (a, l); 68.89, 68.98 (c, j); 70.62, 70.67 (b, k); 108.82 (e); 111.83 (h); 118.04 (g); 141.49 (f); 148.46 (d); 154.42 (i)

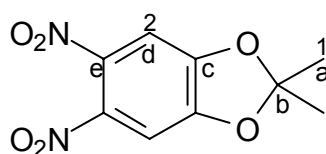
7.3.5 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-benz-1,3-dioxol (**27**)^[62]

Zu einer Mischung von 40.0 mL 100 proz. Salpetersäure und 20.0 mL Eisessig wurden portionsweise unter starkem Rühren 10.0 g (51.3 mmol) 2,2-Dimethyl-5-nitrobenz-1,3-dioxol (**34**) gegeben. Dabei wurde die Temperatur des Reaktionsgemischs durch Eiskühlung zwischen 3 und 10 °C gehalten. Anschließend wurde bei beibehaltener Kühlung weitere drei Stunden gerührt.

Danach wurde das Reaktionsgemisch in 200 mL Eiswasser gegeben. Der entstandene Feststoff wurde rasch abfiltriert, mit etwas Eiswasser gewaschen, im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet und aus trockenem Ethanol umkristallisiert. Das Produkt fiel in Form hellgelber Nadeln an. (Schmp. 159 °C)

Ausbeute: 6.72 g (28.0 mmol) 2,2-Dimethyl-5,6-dinitrobenz-1,3-dioxol (**27**) (55 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₉H₈N₂O₆ [240.17]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	45.01 %	3.36 %	11.66 %
Gef.	44.78 %	3.26 %	11.83 %

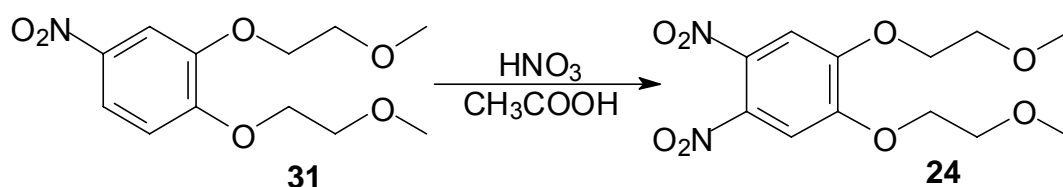
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 1.76 (s, 6 H, 1-H); 7.19 (s, 2 H, 2-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 25.91 (a); 104.73 (d); 123.98 (b); 138.35 (e); 150.04 (c)

7.3.6 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-dinitro-benzol (**24**)^[62]

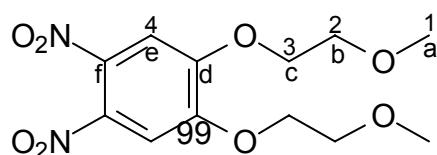


Zu einer Mischung von 35.0 mL 100 proz. Salpetersäure und 18.0 mL Eissessig wurden portionsweise unter starkem Rühren 12.1 g (25.6 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol (**31**) gegeben. Dabei wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches durch Eiskühlung zwischen 3 °C und 10 °C gehalten. Anschließend wurde bei beibehaltener Kühlung weitere drei Stunden gerührt.

Danach wurde das Reaktionsgemisch in 100 mL Eiswasser gegeben. Der entstandene Feststoff wurde rasch abfiltriert, mit etwas Eiswasser gewaschen, im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet und danach aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt wurde hierbei als hellgelbe Plättchen erhalten. (Schmp. 84 °C)

Ausbeute: 11.1 g (35.0 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-dinitro-benzol (**24**)
(78 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₁₂H₁₆N₂O₈ [316.27]

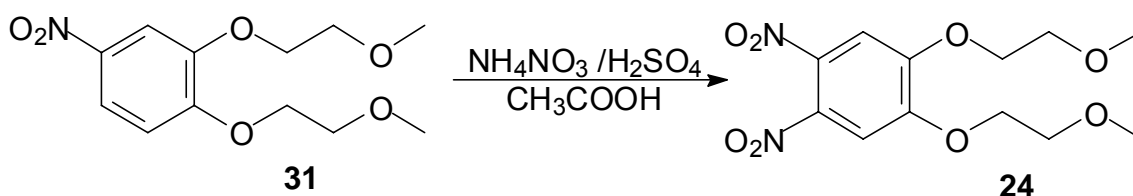
Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	45.57 %	5.09 %	8.85 %
Gef.	45.67 %	5.02 %	8.56 %

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 3.43 (s, 6 H, 1-H); 3.78 – 3.80 (m, 4 H, 2-H); 4.25 – 4.27 (m, 4 H, 3 – H); 7.40 (s, 2 H, 4-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 59.33 (a); 69.68, 70.49 (b – c); 108.91 (e); 136.70 (f); 151.60 (d)

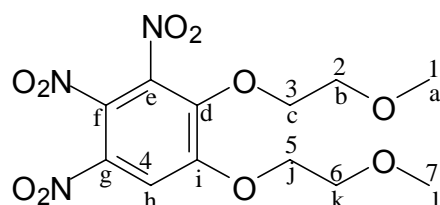
7.3.7 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-dinitro-benzol (**24**) nach Budesinsky^[63]

Zu einer Lösung von 13.6 g (50.2 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol (**31**) in einem Gemisch aus 75.0 mL konzentrierter Schwefelsäure und 15.0 mL Eisessig wurden bei 0 °C portionsweise 46.0 g (0.58 mmol) Ammoniumnitrat zugefügt.

Nach dem Zusatz des Ammoniumnitrats wurde das Reaktionsgemisch auf ca. 25 °C erwärmt, eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend in 500 mL Eiswasser gegeben. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt fiel in Form farbloser Kristalle an. (Schmp. 62 °C)

Ausbeute: 9.97 g (27.6 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-3,4,5-trinitro-benzol (**32**)
(55 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₁₂H₁₅N₃O₁₀ [361.27]

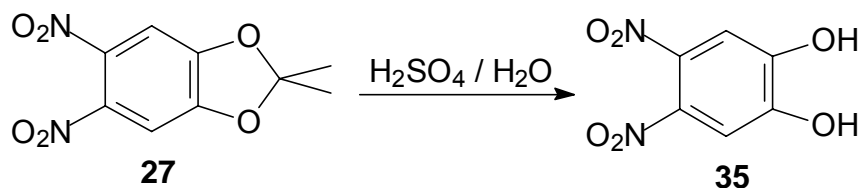
Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	39.90 %	4.19 %	11.63 %
Gef.	40.17 %	4.10 %	11.43 %

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 3.31 (s, 3 H, 7-H); 3.40 (s, 3 H, 1-H); 3.62 – 3.64 (m, 2 H, 6-H); 3.79 – 3.81 (m, 2 H, 2-H); 4.33 – 4.35 (m, 2 H, 5-H); 4.48 – 4.50 (m, 2 H, 3-H); 7.71 (s, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 58.97 (l); 59.20 (a); 70.28, 70.33 (b, k); 110.56 (h); 131.06 (g); 136.63 (f); 139.01 (e); 145.39 (d); 154.28 (i)

7.3.8 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol (**35**)^[62]

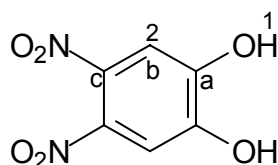
Zu 23.2 g (96.7 mmol) 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-benzdioxol (**27**) wurden 50.0 mL 98 proz. Schwefelsäure gegeben und eine Stunde gerührt. Danach wurde das Gemisch in 500 mL Eiswasser gegeben und weitere vier Stunden gerührt.

Die entstandene Lösung wurde solange mit Ether perforiert bis die wässrige Phase farblos wurde. Anschließend wurde die Etherphase über Magnesiumsulfat getrocknet und der Ether danach entfernt.

Das Produkt blieb analysenrein als gelber Feststoff zurück. (Schmp. 168 °C)

Ausbeute: 17.7 g (88.5 mmol) 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol (**35**) (92%)

Charakterisierung des Produkts:



Elementaranalysen: C₆H₄N₂O₄ [200.11]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	36.01	2.02	14.00
Gef.	35.98	2.11	13.73

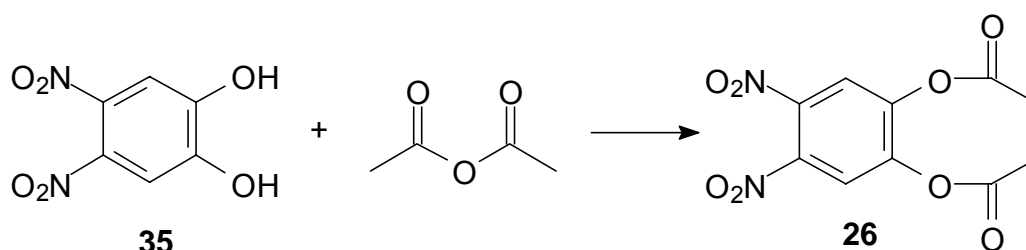
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{d}_6\text{-Aceton}$):

δ [ppm]= 7.49 (s, 2H, 2-H); 10.04 (s, 2H, 1-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{d}_6\text{-Aceton}$):

δ [ppm]= 111.60 (b); 136.12 (c); 148.91 (a)

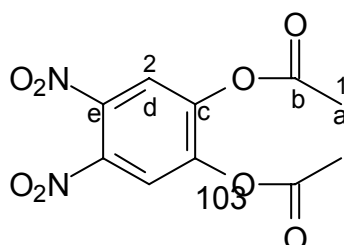
7.3.9 (4,5-Dinitro-1,2-phenylen)-diacetat (**26**)^[analog 64]



Zu 5.00 g (25.00 mmol) 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol (**35**) wurden bei ständigem Rühren 5.10 g (50.00 mmol) Essigsäureanhydrid gegeben. Anschließend wurden 2 Tropfen 98 proz. Schwefelsäure zugetropft. Nach 15 Minuten wurden 30.0 mL Wasser zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Der entstandene hellbraune Feststoff wurde abfiltriert, getrocknet, in heißem Eisessig gelöst und aus der erkalteten Lösung durch Zutropfen von wenig Wasser auskristallisiert. Der erhaltene sandgelbe Feststoff wurde im Vakuum über Natriumhydroxid getrocknet. (Schmp. 160 °C)

Ausbeute: 4.95 g (17.50 mmol) (4,5-Dinitro-1,2-phenylen)-diacetat (**26**) (70 %)

Charakterisierung des Produkts:



Elementaranalysen: C₁₀H₈N₂O₈ [284.18]

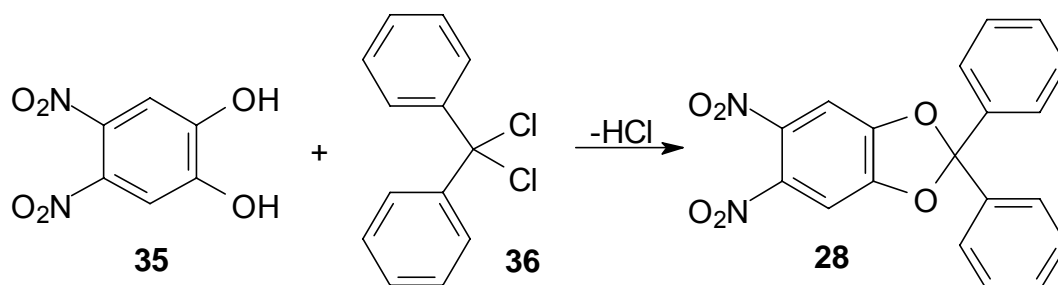
Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	42.26	2.84	9.86
Gef.	41.92	2.85	9.88

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN):

δ [ppm]= 8.00 (s, 2 H, 2-H); 2.32 (s, 6 H, 1-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN):

δ [ppm]= 167.13 (b); 145.48 (c); 139.57 (e); 121.00 (d); 19.46 (a);

7.3.10 5,6-Dinitro-2,2-diphenyl-benz-1,3-dioxol (**28**)^[analog 65]

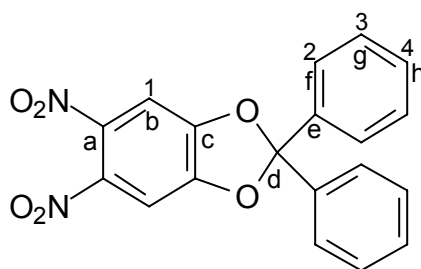
Die Synthese fand unter Verwendung getrockneter Lösungsmittel statt.

18.46 g (77.86 mmol) α,α -Dichlordiphenylmethan (**36**) und 15.64 g (78.16 mmol) 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol (**35**) werden 30 Minuten auf 170 °C erhitzt. Dabei wurde, um entstehendes HCl-Gas zu entfernen, während der Reaktionszeit kontinuierlich Argon über das Reaktionsgemisch geleitet. Der abgekühlte Feststoff wurde mit wenig Ethanol rekristallisiert, die entstandenen sandgelben Kristalle abfiltriert, mit eiskaltem

Ethanol, gewaschen und im Ölpumpenvakuum über Calciumchlorid getrocknet.
(Schmp. 132 °C)

Ausbeute: 21.64 g (59.40 mmol) 5,6-Dinitro-2,2-diphenyl-benz-1,3-dioxol (**28**) (76 %)

Charakterisierung des Produkts:



Elementaranalysen: C₁₉H₁₂N₂O₆ [364.31]

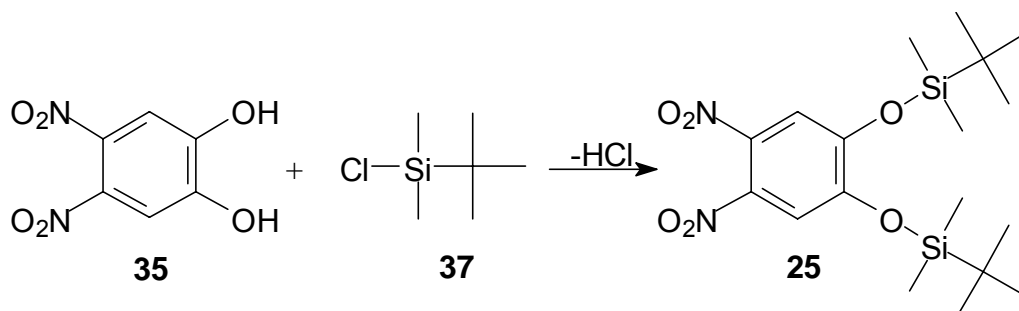
Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	62.64	3.32	7.69
Gef.	62.44	3.30	7.69

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 7.48–7.51 (m, 4 H, 2-H); 7.44–7.39 (m, 6 H, 3-H, 4-H); 7.36 (s, 2 H, 1-H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 150.17 (c); 138.80 (a); 137.71 (e); 130.25 (h); 128.69 (g); 126.09 (f); 122.42 (d); 105.16 (b)

7.3.11 1,2-Bis-(*tert.*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,5-dinitro-benzol (**25**)^[66]

Zu einer Lösung von 2.35 g Imidazol in 6 mL Dimethylformamid wurden 1.53 g Triethylamin und 2.50 g (16.59 mmol) *Tert.*-butyl-dimethyl-silylchlorid (**37**) gegeben. Anschließend wurden 1.38 g (6.90 mmol) 4,5-Dinitro-benz-1,2-diol (**35**) zugegeben und das Reaktionsgemisch vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch auf 100 mL Eiswasser gegeben, der dabei entstehende Feststoff abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser gewaschen und die entstandenen roten Nadeln im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. (Schmp. 105 °C)

Ausbeute: 2.41 g (5.62 mmol) 1,2-Bis-(*tert.*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,5-dinitro-benzol (**25**) (81%)

Charakterisierung des Produkts:

Elementaranalysen: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2$ [428.63]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	50.44	7.52	6.54
Gef.	50.19	7.47	6.41

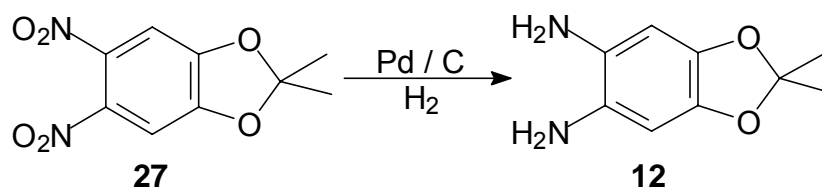
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 7.28 (s, 2 H, 3-H); 0.98 (s, 9 H, 1-H); 0.27 (s, 6 H, 2-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 150.91 (d); 136.78 (f); 116.52 (e); 25.61 (a); 18.46 (b); - 4.16 (c);

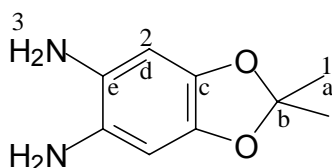
7.3.12 2,2-Dimethyl-5,6-diamin-benz-1,3-dioxol (**12**)^[59]



Zu einer Lösung von 15.00 g (62.45 mmol) 2,2-Dimethyl-5,6-dinitro-benz-1,3-dioxol (**27**) in 256 mL Ethylacetat wurden 2.00 g Palladium auf Aktivkohle (10%) gegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch, bei einem Wasserstoffdruck von $50 \cdot 10^5$ Pa und Raumtemperatur, für drei Tage in einem Autoklaven gerührt. Anschließend wurde der Katalysator durch Filtration mit Celite unter Argon abgetrennt, die Säule dreimal mit je 50.0 mL Ethylacetat gewaschen, das Ethylacetat aus dem Filtrat entfernt und der zurückgebliebene Feststoff aus Hexan umkristallisiert. Das Produkt wurde in Form farbloser Nadeln erhalten. (Schmp. 95 °C)

Ausbeute : 10.86 g (60,26 mmol) 2,2-Dimethyl-5,6-diamino-benz-1,3-dioxol (**12**)
(97 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₉H₁₂N₂O₂ [180.21]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	59.99 %	6.66 %	15.50 %
Gef.	59.75 %	6.73 %	15.47 %

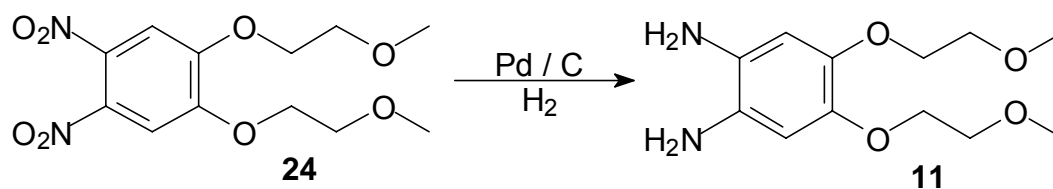
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 1.60 (s, 6 H, 1-H); 3.10 (br, 4 H, 3-H); 6.23 (s, 2 H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 25.54 (a); 99.52 (d); 116.98 (b); 127.55 (e); 140.97 (c)

7.3.13 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-diamino-benzol (**11**)^[analog 59]

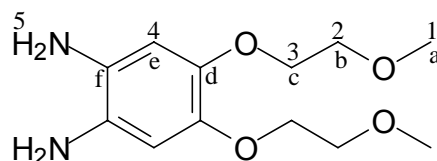


Zu einer Lösung von 3.72 g (11.8 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-dinitrobenzol (**24**) in 50 mL Ethylacetat wurden 0.39 g Palladium auf Aktivkohle (10%) gegeben.

Danach wurde das Reaktionsgemisch, bei einem Wasserstoffdruck von $4 \cdot 10^5$ Pa und Raumtemperatur, drei Tage in einem Autoklaven gerührt. . Anschließend wurde der Katalysator durch Filtration mit Celite unter Argon abgetrennt, die Säule dreimal mit je 20 mL Ethylacetat gewaschen, das Ethylacetat aus dem Filtrat entfernt und der zurückgebliebene farblose Feststoff war das Produkt. (Schmp. 65 °C)

Ausbeute :2.50 g (9.75 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-diamino-benzol (**11**)
(83 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₁₂H₂₀N₂O₄ [265.30]

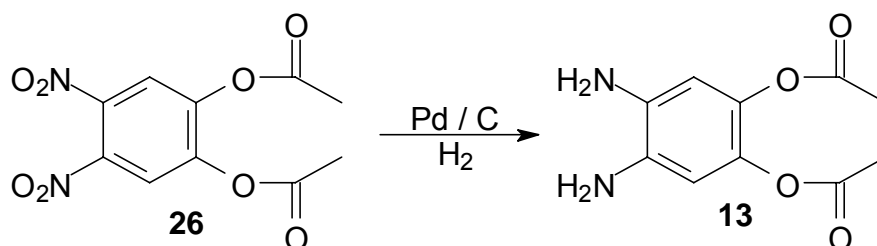
Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	56.24 %	7.86 %	10.93 %
Gef.	56.54 %	7.66 %	10.64 %

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 3.19 (br, 4 H, 5-H); 3.41 (s, 6 H, 1-H); 3.66 – 3.68 (m, 4 H, 2-H); 4.03 – 4.05 (m, 4 H, 3-H); 6.40 (s, 2 H, 4-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 59.05 (a); 70.26, 71.35 (b - c); 107.66 (e); 129.11 (f); 143.14 (d)

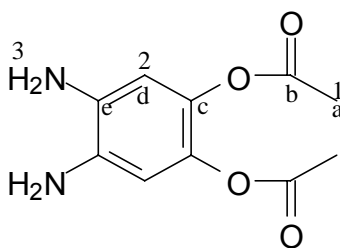
7.3.14 (4,5-Diamino-1,2-phenylen)-diacetat (**13**)^[analog 59]

Zu 4.95 g (17.4 mmol) (4,5-Dinitro-1,2-phenylen)-diacetat (**26**) in 300 mL Ethylacetat wurden 0.57 g Palladium auf Aktivkohle_(10%) gegeben. Danach wurde für drei Tage bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von $10 \cdot 10^5$ Pa gerührt.

Anschließend wurde mit Celite filtriert und die Celite vier mal mit je 50 mL Ethylacetat gewaschen. Daraufhin wurde das Ethylacetat bei Ölpumpenvakuum abkondensiert. Der zurückbleibende farblose Feststoff war das Produkt^{LII}.

Ausbeute: 3.86 g (17.2 mmol) (4,5-Diamino-1,2-phenylen)-diacetat (**13**) (99 %)

Charakterisierung des Produktes:



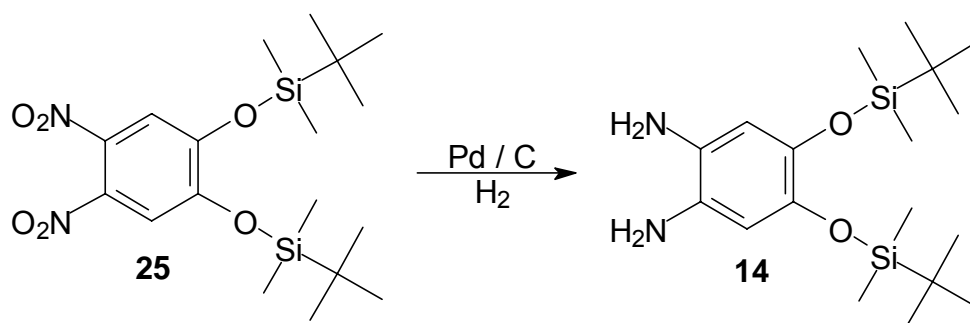
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 6.48 (s, 2 H, 2-H); 3.27 (b, 4 H, 3-H); 2.22 (s, 6 H, 1-H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 168.98 (b); 134.57 (c); 133.04 (e); 110.88 (d); 20.60 (a);

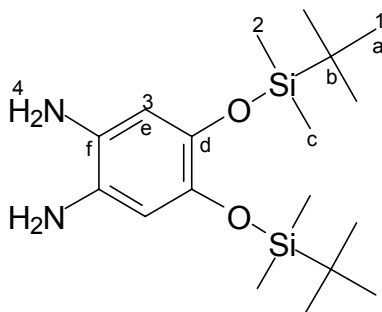
^{LII} Wegen der sehr hohen Oxidationsempfindlichkeit wurde auf eine Elementaranalyse verzichtet.

7.3.15 1,2-Bis-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-4,5-diaminobenzol (**14**)^[analog 59]

1.06 g (2.47 mmol) 1,2-Bis-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-4,5-dinitrobenzol (**25**) wurden in 70.0 mL entgastem Diethylether gelöst und mit 80.0 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) versetzt. Bei einem Wasserstoffdruck von $7.5 \cdot 10^5$ Pa und Raumtemperatur wurde zwei Tage gerührt. Anschließend wurde unter Schutzgasatmosphäre mit Celite filtriert, der Filtrerrückstand dreimal mit je 20 mL entgastem Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel danach abkondensiert. Der zurückbleibende farblose Feststoff war das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 0,90 g (2.44 mmol) 1,2-Bis-(tert.-butyl-dimethyl-silanoxy)-4,5-diaminobenzol (**14**) (99 %)

Charakterisierung des Produktes:



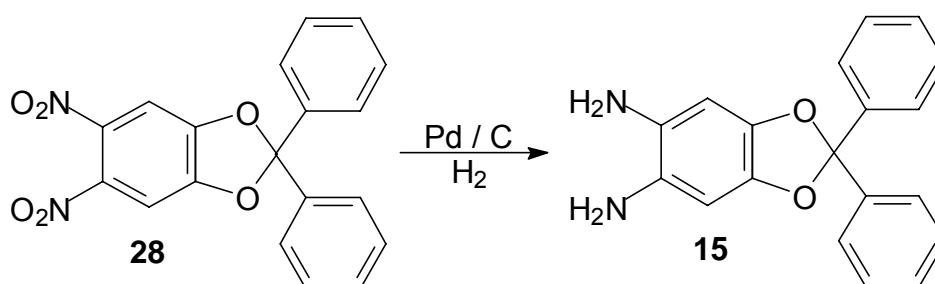
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 6.23 (s, 2 H, 3-H); 3.50 – 2.50 (b, 4 H, 4-H); 0.94 (s, 18 H, 1-H); 0.13 (s, 12 H, 2-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 139.89 (d); 128.38 (f); 110.80 (e); 26.01 (a); 18.40 (b); - 4.15 (c);

7.3.16 5,6-Diamino-2,2-diphenyl-benz-1,3-dioxol (**15**) ^[analog 59]

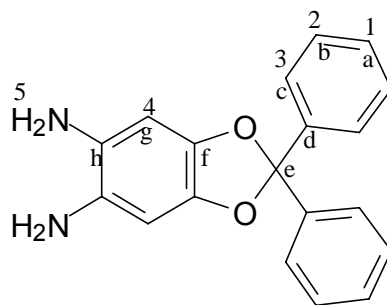


Zu einer Lösung von 3.17 g (8.7 mmol) 5,6-Dinitro-2,2-diphenyl-benz-1,3-dioxol (**28**) in 300 mL Ethylacetat wurden 0.20 g Palladium auf Aktivkohle (10 %) gegeben.

Danach wurde das Reaktionsgemisch, bei einem Wasserstoffdruck von $50 \cdot 10^5$ Pa und Raumtemperatur, für drei Tage in einem Autoklaven gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Celite filtriert und das Ethylacetat daraufhin aus dem Filtrat entfernt. Der zurückbleibende Feststoff war das gewünschte Produkt.

Ausbeute : 2.60 g (8.7 mmol) 5,6-Diamino-2,2-diphenyl-benz-1,3-dioxol (**15**) (100 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₁₉H₁₆N₂O₂ [304.35]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	74.98 %	5.30 %	9.20 %
Gef.	74.48 %	5.75 %	9.31 %

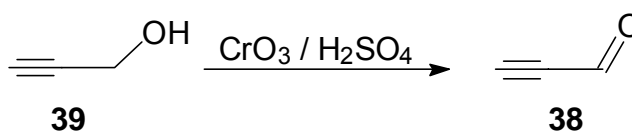
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 7.55 - 7.53 (m, 4 H, 3-H); 7.35 - 7.29 (m, 6 H, 2-H, 1-H); 6.36 (s, 2 H, 4-H); 3.15 (b, 4 H, 5-H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 140.79 (f); 140.63 (d); 128.85 (h); 128.25 (b); 128.13 (a); 126.39 (c); 115.91 (e); 99.64 (g);

7.3.17 Propinal nach Veliev und Guseinov (**38**)^[67]



Zu einer Lösung von 36.0 g (0.64 mol) Propinol (**39**) in 100 mL 2-Butanon wurde innerhalb von einer Stunde eine Lösung von 60.0 g Chrom-(VI)-oxid in 40.0 mL 98 proz. Schwefelsäure und 120 mL Wasser gegeben. Dabei wurde die Reaktionstemperatur durch Eiskühlung auf 20 °C gehalten.

Anschließend wurde weitere vier Stunden gerührt und danach 40 mL Wasser zugegeben.

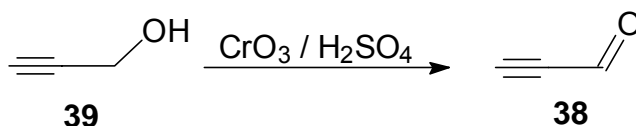
Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und danach fraktionierend destilliert.

Dabei wurden Gemische aus 2-Butanon und Propinal erhalten, und deren 2-Butanon-Propinal-Verhältnisse mittels $^1\text{H-NMR}$ bestimmt.

Fraktion	Temperatur (°C)	Masse	Propinal/Butanon	Masse Propinal
1	52-55	3.93 g	1:1	1.97 g
2	59-68	13.1 g	1:3.8	2.75 g

Ausbeute: 4.72 g (87.2 mmol) Propinal (**38**) (14 %)

7.3.18 Propinal nach Sauer (**38**)^[68]



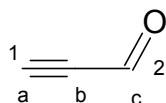
112.1 g (2.00 mol) Propinol (**39**) wurden langsam unter Eiskühlung in 240 mL Wasser gegeben. Diese Lösung wurde unter Eis / Kochsalzmischung langsam zu einer Lösung von 135 mL konz. Schwefelsäure in 200 mL Wasser gegeben. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Temperatur zwischen 0 und 5 °C blieb. Danach wurde unter Einleitung von Stickstoff mittels einer Kapillare der Druck langsam auf $\sim 70 \cdot 10^5$ Pa vermindert. Der aus der Apparatur entweichende Gasstrom wurde

durch drei Kühlfallen geleitet^{LIII}. Die erste Kühlfalle wurde mittels Aceton / Trockeneismischung auf $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$, die beiden anderen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach dem Erreichen des gewünschten Drucks wurden unter Beibehaltung des Stickstoffstroms bei $\sim 70 \cdot 10^5\text{ Pa}$ innerhalb von drei Stunden 210 g (2.1 mol) Chromtrioxid in 400 mL Wasser und 135 mL 98 proz. Schwefelsäure langsam so zugetropft, dass die Temperatur zwischen 2 und $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ blieb.

Nach dem Zutropfen wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch erwärmte sich langsam auf Raumtemperatur. Bei dieser Temperatur wurde für weitere 90 Minuten gerührt. Anschließend wurden die 2. und 3. Produktfraktion ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) vereint.

Ausbeute: 38.35 g (0.71 mol) Propinal (**38**) (35 %)

Charakterisierung des Produktes :



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

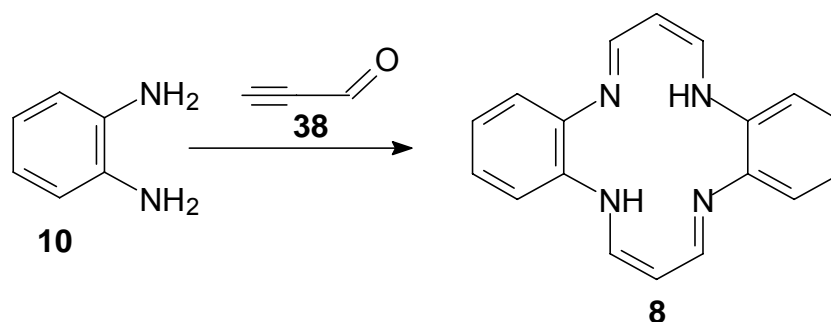
δ [ppm]= 9.10 (s, 1 H, 2-H); 3.52 (s, 1 H, 1-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 176.58 (c); 82.93 (a); 81.34 (b);

^{LIII} In diesen Kühlfallen sammelte sich das Produkt

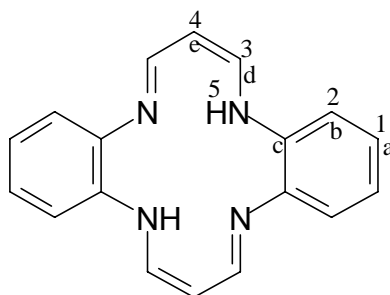
7.4 SYNTHESE UND SYNTHESEVERSUCHE DER LIGANDEN

7.4.1 5,14-Dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**8**)^[55]

Eine Lösung von 4.00 g (37.00 mmol) *o*-Phenylendiamin (**10**) in 60 mL Ethanol_{abs.} wurde bei 40 °C langsam mit einer Lösung von 2.00 g (36.97 mmol) Propinal (**38**) in 2.00 g Methanol versetzt. Anschließend wurde 48 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit reichlich Ethanol gewaschen, im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet und aus Benzonitril umkristallisiert. Das rotbraune feinkristalline Pulver war das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 1.62 g (5.62mmol) 5,14-Dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**8**) (30 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₁₈H₁₆N₄ [288.35]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	74.98	5.59	19.43
Gef.	74.75	5.64	19.61

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 13.72 (t, ³J{5-H, 3-H} = 6.1 Hz, 2 H, 5-H); 7.64 (dd, ³J{H-3, H-5} = 6.3 Hz, ³J{H-3, H-4} = 6.3 Hz, 2 H, 3-H);

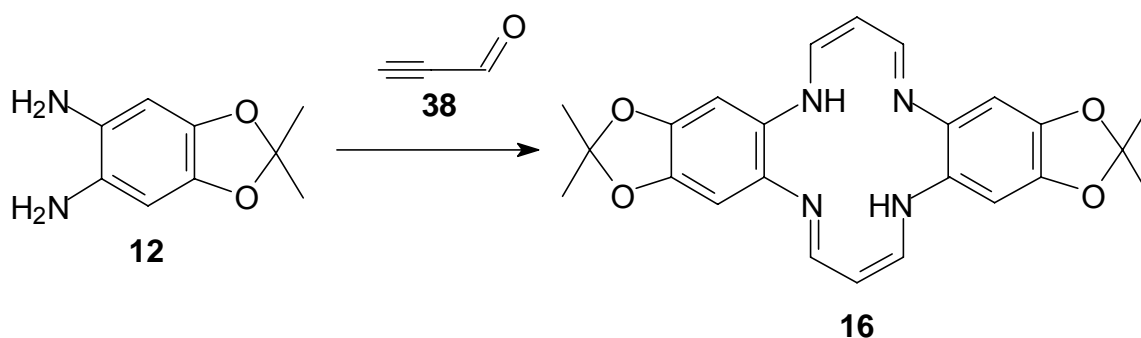
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 146.32 (d); 137.64 (c); 124.42 (a); 113.58 (b); 96.32 (e);

UV-Vis (CHCl₃)

λ_{max} [nm (log ε)] = 356 (4.29), 369 (4.40), 414 (4.06), 436 (4.03)

7.4.2 2,2,12,12-Tetramethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]-benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**16**) ^[analog 55]



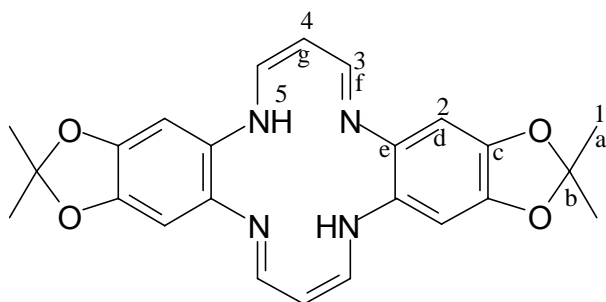
Zu einer Lösung von 11.3 g (62.5 mmol) 2,2-Dimethyl-5,6-diamino-benz-1,3-dioxol (**12**) in 150 mL Ethanol wurden langsam 14.1 g einer 24 proz. ethanolischen Propinallösung (**38**) (62.5 mmol) so zugetropft, dass das Reaktionsgemisch schwach

siedete.

Anschließend wurde vier Stunden unter Rückfluss gerührt und danach der entstandene Kristallbrei abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Das Produkt wurde als dunkles rotbraunes feinkristallines Pulver erhalten. (Schmp. 274 °C)

Ausbeute: 4.83 g (11.17 mmol) 2,2,12,12-Tetramethyl-5,15-dihydro-di-1,3-dioxolo
[4',5':4,5]benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**16**)
(36 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₂₄H₂₄N₄O₄ [432.48]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	66.65 %	5.59 %	12.96 %
Gef.	66.78 %	5.79 %	12.96 %

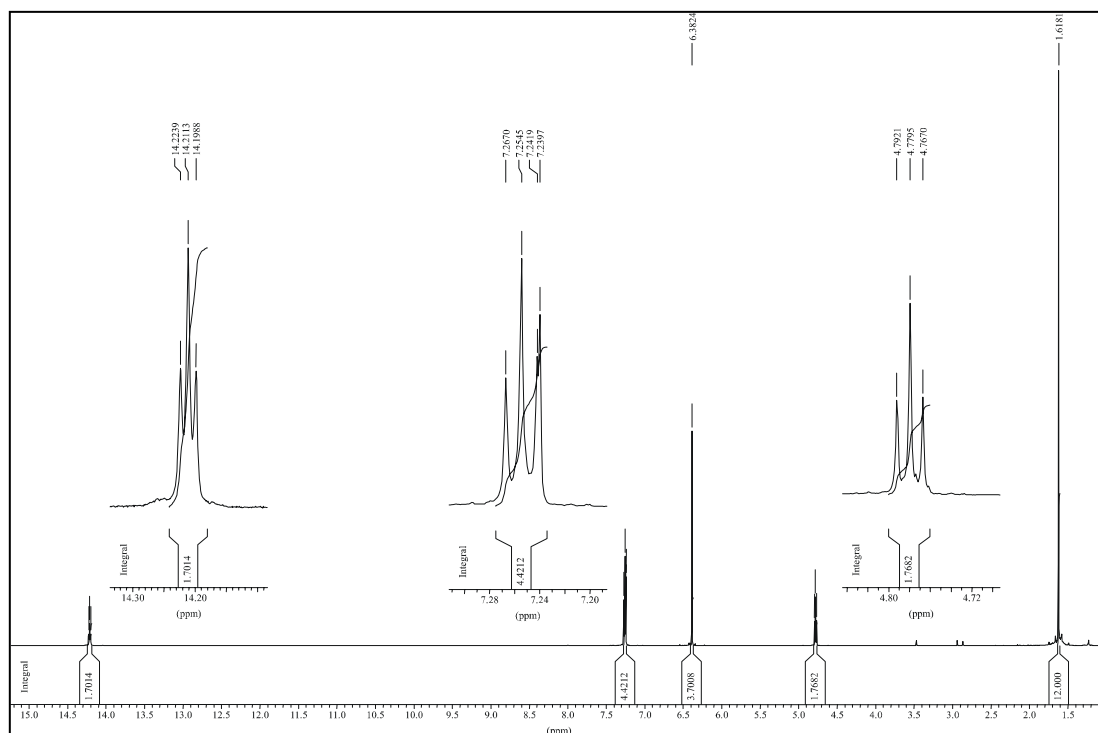


Abb. 41: ^1H -NMR-Spektrums (500 MHz, CDCl_3) von **16**

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 1.62 (s, 12 H, 1-H); 4.77 (t, $^3J \{(4\text{-H}, 3\text{-H}), (4\text{-H}, 3'\text{-H})\} = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, 4-H); 6.38 (s, 4 H, 2-H); 7.26 (dd, $^3J \{(3\text{-H}, 4\text{-H}), (3'\text{-H}, 4\text{-H})\} = 6.3 \text{ Hz}$, $^3J \{(3\text{-H}, 5\text{-H}), (3'\text{-H}, 5\text{-H})\} = 6.3 \text{ Hz}$, 4 H, 3-H, 3'-H); 14.21 (t, $^3J \{(5\text{-H}, 3\text{-H}), (5\text{-H}, 3'\text{-H})\} = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H, 5-H)

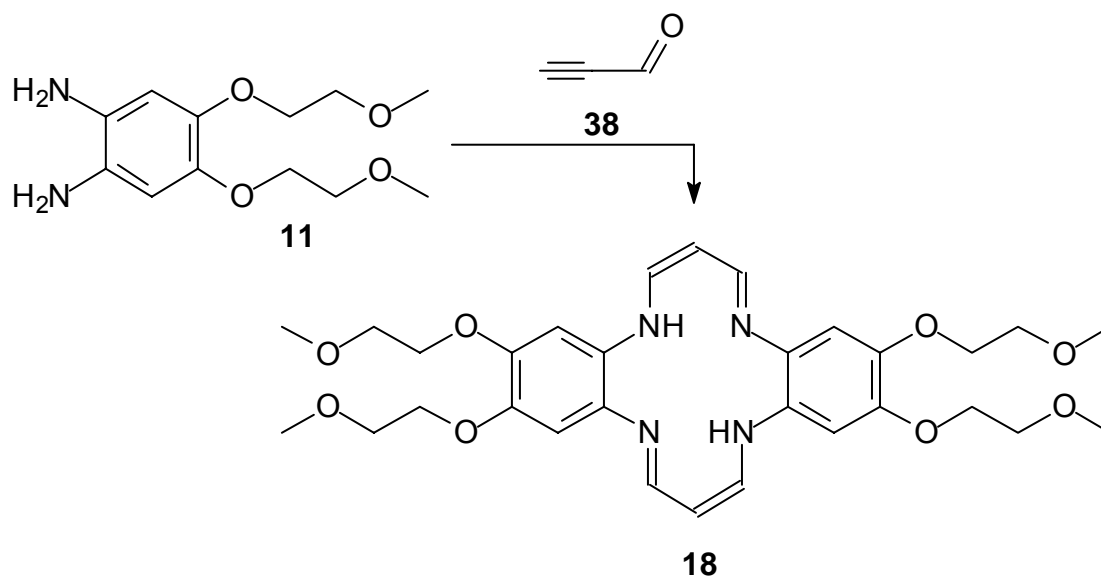
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 25.70 (a); 94.55 (d); 95.71 (g); 118.12 (b); 131.69 (e); 144.50 (c); 144.78 (f)

UV-Vis (CHCl_3)

λ_{max} [nm (log ϵ)] = 357 (4.47), 369 (4.40), 453 (4.31), 478 (4.30)

7.4.3 2,3,11,12-Tetra-(2-methoxy-ethoxy)-5,15-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**18**)^[analog 55]

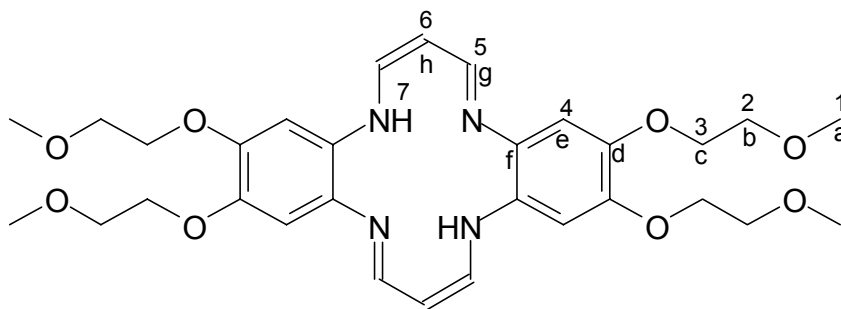


Zu einer Lösung von 3.00 g (11.7 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-diaminobenzol (**11**) in 10.0 mL Ethanol wurde langsam eine Lösung von 0.47 g (8.69 mmol) Propinal (**38**) in 1.29 g 3-Pentanon so zugetropft, dass das Reaktionsgemisch schwach siedete.

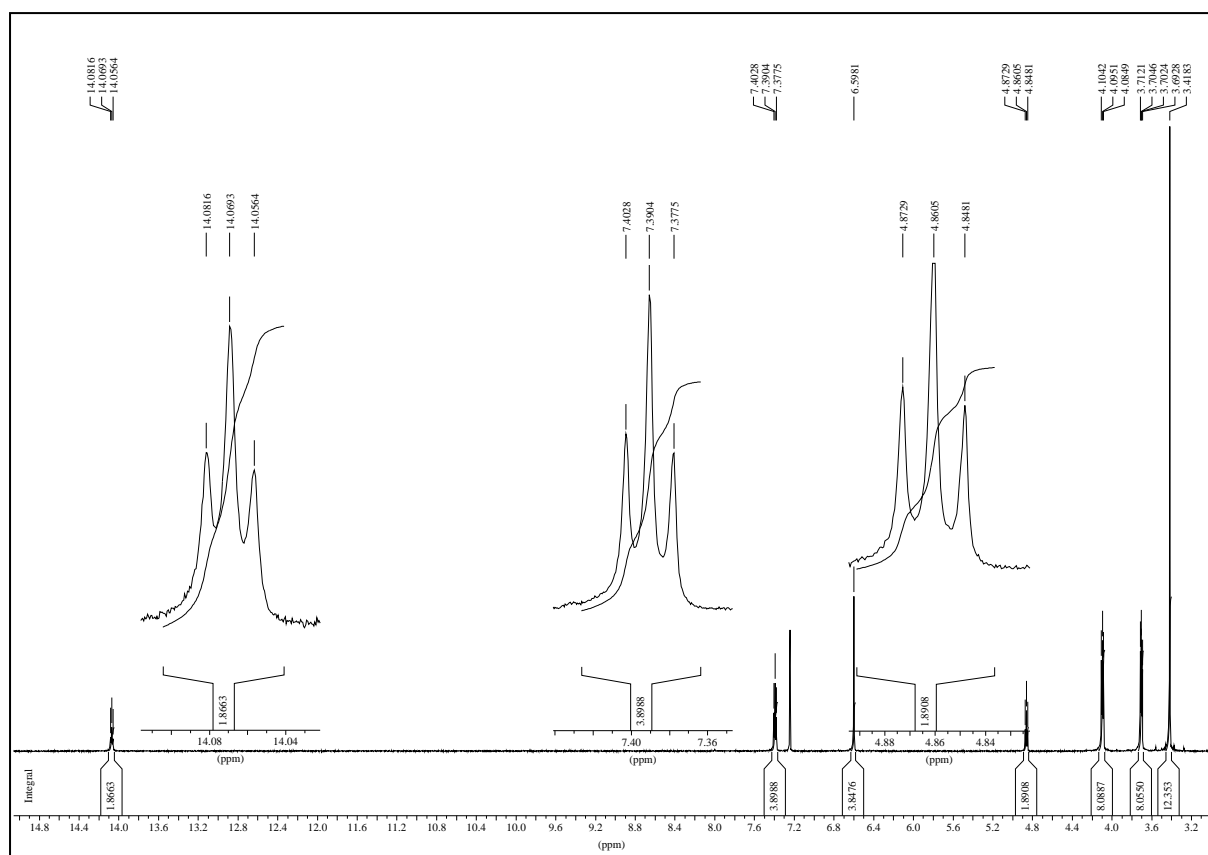
Anschließend wurde drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde der entstandene Kristallbrei abfiltriert und mehrfach mit wenig heißem Methanol gewaschen. Das entstandene rotbraune Pulver war das Produkt. (Schmp. 215 °C)

Ausbeute: 1.38 g (0.24 mmol) 2,3,11,12-Tetra-(2-methoxy-ethoxy)-5,15-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**18**)
(54 %)

Charakterisierung des Produktes:



MS-Molmassenfeinbestimmung: EI (70 eV)	C ₃₀ H ₄₀ O ₈ N ₄
Erw.	584.2846 amu
Gef.	584.2843 amu
Abw.	0.5 ppm

Abb. 42: ¹H-NMR-Spektrums (500 MHz, CDCl₃) von **18**

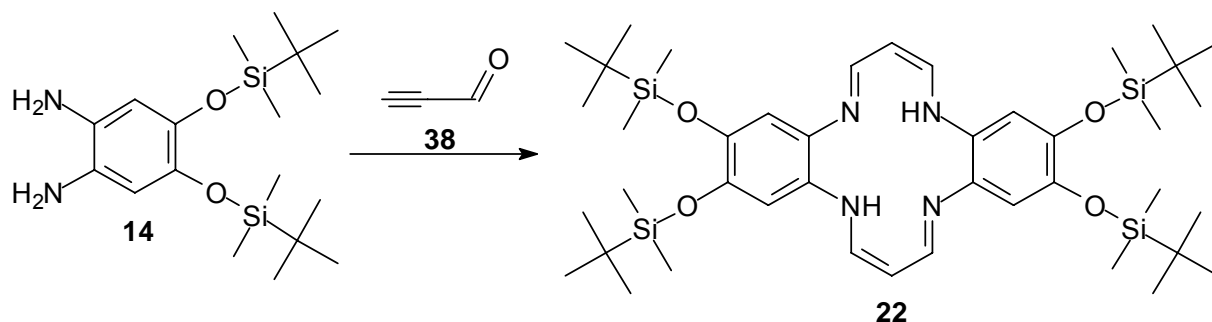
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 3.42 (s, 12 H, 1-H); 3.69 – 3.71 (m, 8 H, 2-H); 4.85 – 4.87 (m, 8 H, 3-H); 4.86 (t, $^3J\{6\text{-H}, 5\text{-H}\} = 6.2$ Hz, 2 H, 6-H); 6.60 (s, 4 H, 4-H); 7.39 (dd, $^3J\{5\text{-H}, 6\text{-H}\} = 6.2$ Hz, $^3J\{5\text{-H}, 7\text{-H}\} = 6.3$ Hz, 4 H, 5-H); 14.07 (t, $^3J\{7\text{-H}, 5\text{-H}\} = 6.3$ Hz, 2 H, 7-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 59.14 (a); 69.64, 71.20 (b-c); 95.90 (h); 102.11 (e); 132.04 (f); 145.07 (g); 146.63 (d)

7.4.4 Syntheseversuch von 3,4,12,13-Tetra-(tert.but.-dimethyl-silanoxy)-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**22**)^[analog 55]

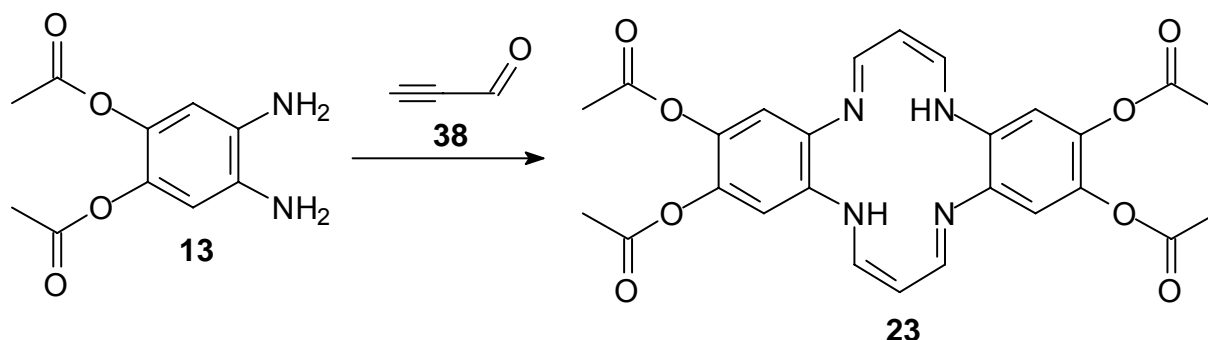


Zu 0.91 g (2.47 mmol) 1,2-Di-(tert.but.-dimethylsilanoxy)-4,5-diaminobenzol (**14**) in 3.00 mL entgastem Dimethylsulfoxid wurden 0.13 g (2.47 mmol) Propinal (**38**) in einer 28 proz. Etherlösung so zugetropft, dass die Lösung leicht siedete. Anschließend wurde drei Stunden bei Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde einen Tag ruhen gelassen, und danach mit 200 mL Wasser versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und analysiert.

Ausbeute: 0.20 g Feststoff^{LIV}

^{LIV} Die vom Feststoff gemachten NMR-Spektren zeigten weder die Eduktsignale, noch die für die Liganden dieses Typs spezifischen Signale des zentralen Ringsystems

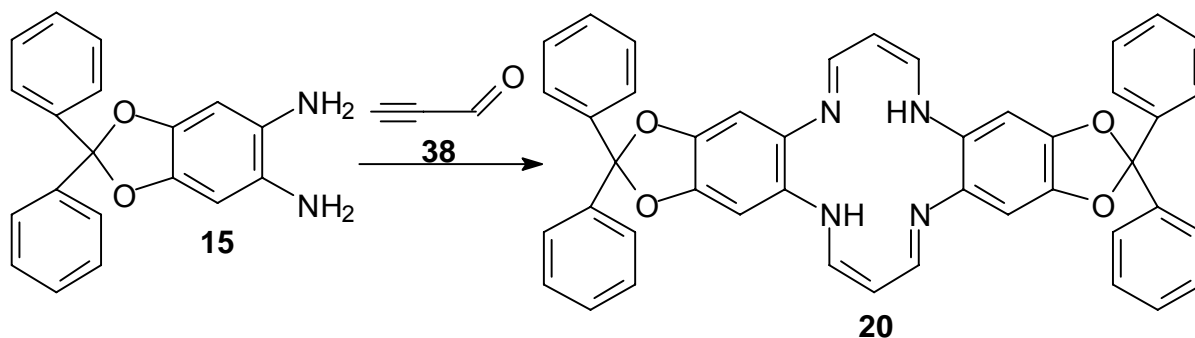
7.4.5 Syntheserversuch von 3,4,12,13-Tetraacetoxy-1,10-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza [14]annulen (**23**) ^[analog 55]



Zu 3.85 g (17.3 mmol) (4,5-Diamino-1,2-phenylen)-diacetat (**13**) in 5.0 mL entgastem Dimethylformamid, wurde langsam eine Lösung von 0.93 g (17.3 mmol) Propinal (**38**) in zwei mL Butanon so zugetropft, dass das Reaktionsgemisch schwach siedete. Anschließend wurde zwei Stunden bei Rückfluss gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und analysiert.

Ausbeute: 3.32 g Feststoff^{LV}

7.4.6 2,2,12,12-Tetraphenyl-5,15-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**20**) ^[analog 55]



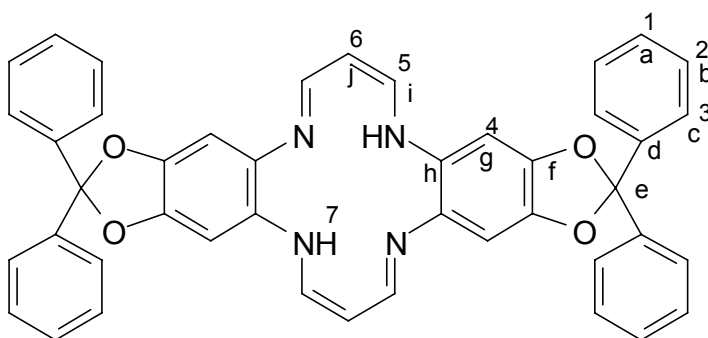
^{LV} Die vom Feststoff gemachten NMR-Spektren zeigten weder die Eduktsignale, noch die für die Liganden dieses Typs spezifischen Signale des zentralen Ringsystems

8.00 g (26.29 mmol) 5,6-Diamino-2,2-diphenyl-benz-1,3-dioxol (**15**) werden in 450 mL Ethanol_{abs.} aufgeschlemmt und bei 50 °C schnell mit 1.50 g (27.73 mmol) Propinal (**38**) in 1.50 mL Ethanol_{abs.} versetzt.

Anschließend wird das Gemisch 72 Stunden unter Rückfluss gerührt, der Feststoff danach abfiltriert, mehrfach mit Ethanol_{abs.} gewaschen und anschließend im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Der gewonnene feinkristalline rotbraune Feststoff enthielt im stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 Kristallwasser, welches nicht entfernt werden konnte. (Zers. 90 °C)

Ausbeute: 3.73 g (5.34 mmol) 2,2,12,12-Tetraphenyl-5,15-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i][1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-mono-hydrat (**20**) (41 %)

Charakterisierung des Produktes:



Elementaranalysen: C₄₄H₃₂N₄O₄·H₂O [698.78]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	75.63	4.90	8.02
Gef.	75.75	4.89	8.25

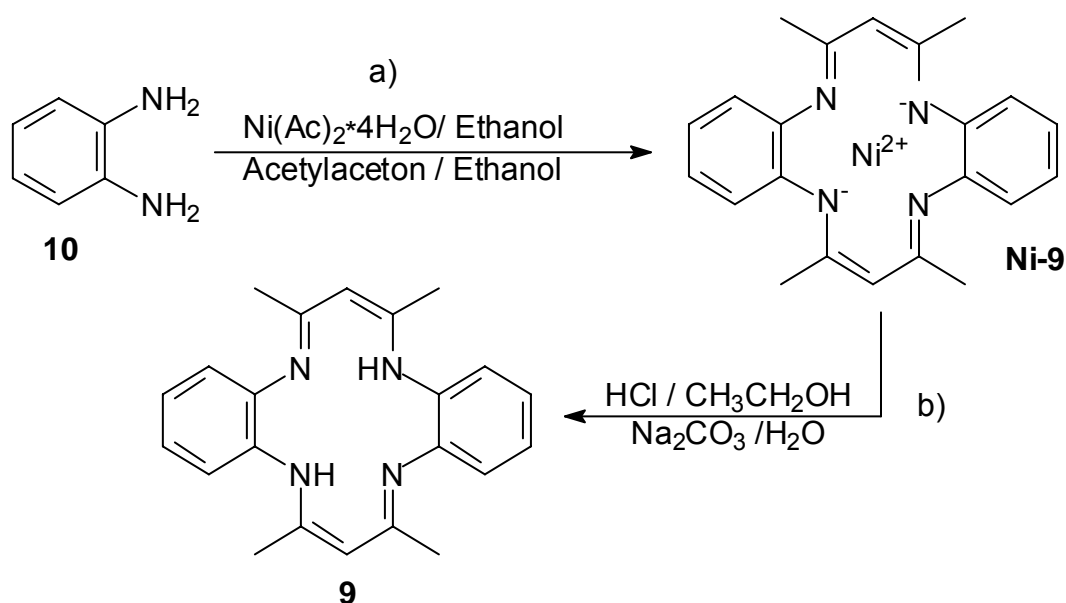
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 14.12 (t, $^3J\{H-7, H-5\} = 6.3 \text{ Hz}$, H-7, 2 H); 7.53 – 7.32 (m, H-3, H-2, H-1, 20 H); 7.25 (dd, $^3J\{H-5, H-7\} = 6.3 \text{ Hz}$, $^3J\{H-5, H-6\} = 6.3 \text{ Hz}$, H-5, 4 H); 6.51 (s, H-4, 4 H); 4.77 (t, $^3J\{H-6, H-5\} = 6.3 \text{ Hz}$, H-6, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 144.67 (i); 144.57 (f); 140.10 (d); 132.27 (h); 129.13 (a); 128.26 (c); 126.30 (b); 116.96 (e); 95.90 (j); 94.87 (g);

7.4.7 6,8,15,17-Tetramethyl-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**9**)^[56]



Die Synthese fand unter Verwendung getrockneter Lösungsmittel statt.

a) Darstellung von Nickel(II)-6,8,15,17-Tetramethyl-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza [14]annulenid (**Ni-9**)

50.0 g (0.20 mol) Nickelacetat-tetrahydrat und 43.5 g (0.40 mol) *o*-Phenylendiamin (**10**) wurden in 500 mL Methanol gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 40.2 g (0.40 mol) Acetylaceton (**40**) zugegeben und 48 Stunden unter Rückfluss gerührt.

Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit ca. 1 L Methanol in 50 mL-Schritten gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Das Produkt war ein feines dunkelgrünes Pulver.

Ausbeute: 26.9 g (67.2 mmol) Nickel(II)-6,8,15,17-Tetramethyl-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulenid (**Ni-9**) (30 %)

b) Darstellung von 6, 8, 15, 17-Tetramethyl-5, 14-dihydro-dibenzo[b,i]-1, 4, 8, 11-tetraaza[14]annulen (**9**)

26.9 g (67.1 mmol) Ni-6,8,15,17-Tetramethyl-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulenid (**Ni-9**) wurden in 900 mL Ethanol suspendiert.

In diese Suspension wurde solange trockenes Salzsäuregas eingeleitet, bis die grüne Suspension zu einer braun-violetten Lösung wurde und ein weißer Niederschlag entstand.

Danach wurde 10 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt, der Feststoff abfiltriert, bis zur Entfärbung der Waschlösung mit wenig kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

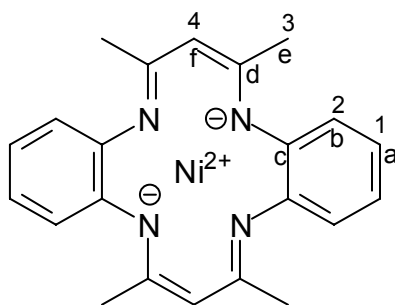
Das entstandene Hydrochlorid wurde dann in 340 mL Wasser gelöst und die Lösung rasch durch Zugabe von Natriumcarbonat neutralisiert.

Der gelbe Feststoff wurde abfiltriert, fünfmal mit je 200 mL Wasser gewaschen und danach über Calciumchlorid im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 22.6 g (65.1 mmol) 6,8,15,17-Tetramethyl-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**9**) (98 %)

Charakterisierung der Produkte **Ni-9** und **9** :

a) Ni(II)-6,8,15,17-Tetramethyl-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulenid (**Ni-9**)



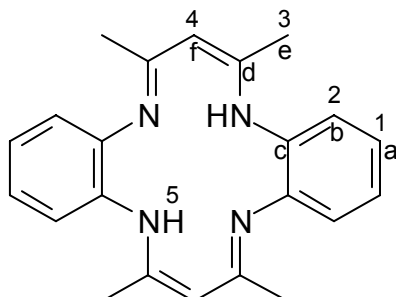
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6):

δ [ppm]= 6.43 – 6.60 (m, 1-H, 2-H, 8 H); 4.67 (s, 4-H, 2 H); 1.76 (s, 3-H, 12 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6):

δ [ppm]= 155.43 (d); 148.18 (c); 122.07 (b); 121.26 (a); 111.62 (f); 21.85 (e);

b) 6,8,15,17-Tetramethyl-5,14-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**9**)



Elementaranalysen: C₂₂H₂₄N₄ [344.46]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	76.71	7.02	16.27
Gef.	76.59	7.09	16.33

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 12.76 (s, 5-H, 2 H); 6.97 (s, 2-H, 8 H); 4.86 (s, 4-H, 2 H); 2.12 (s, 3-H, 12 H);

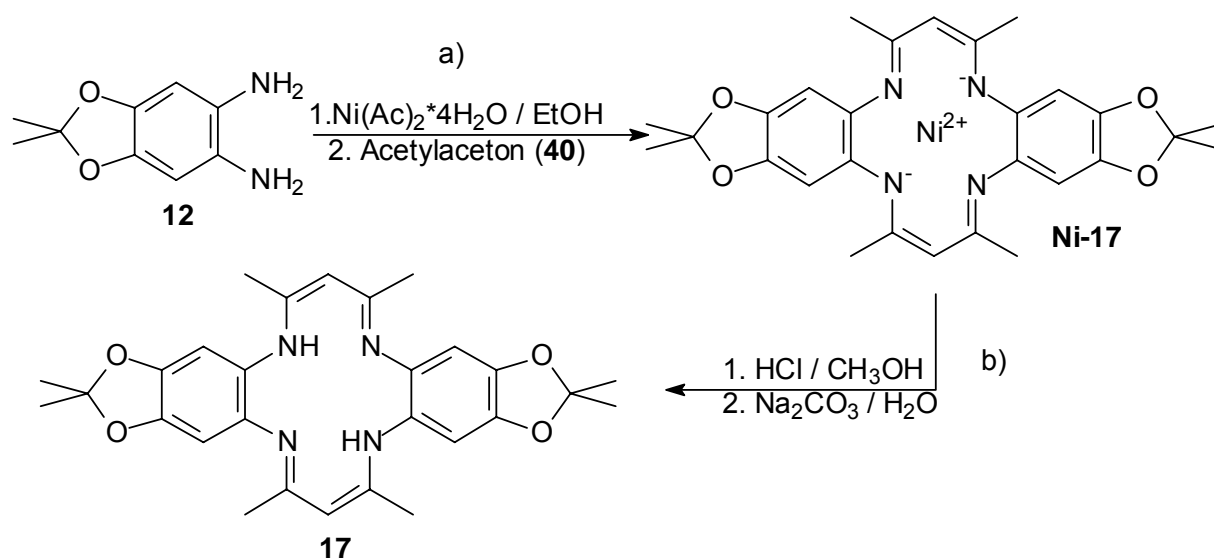
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm]= 158.92 (d); 138.49 (c); 123.10 (b); 122.89 (a); 97.93 (f); 20.88 (e);

UV-Vis (CHCl₃)

λ_{max} [nm (log ε)] = 345 (4.63)

7.4.8 2,2,6,8,12,12,16,18-Octamethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5] - benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**17**)^[analog 56]



Die Synthese fand unter Verwendung getrockneter Lösungsmittel statt.

a) Darstellung von Ni(II)- 2,2,6,8,12,12,16,18-Octamethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]-benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulenid (**Ni-17**)

Zu einer Lösung von 10.1 g (56.3 mmol) 2,2-Dimethyl-5,6-diamino-benz-1,3-dioxol (**12**) in 100 mL Ethanol wurde 6.04 g (27.8 mmol) Nickel(II)acetat-tetrahydrat gegeben. Danach wurde eine Stunde bei 50 °C gerührt. Nach dem Zutropfen von 6.71 g (67.1 mmol) Acetylaceton (**40**) wurde dann 72 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, und 8 Stunden bei – 18 °C stehen gelassen. Der grüne feinpulverige Feststoff wurde abfiltriert mit wenig eiskaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet.

Ausbeute: 3.55 g (6.51 mmol) Ni(II)- 2,2,6,8,12,12,16,18-Octamethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]-benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulenid (**Ni-17**) (12%)

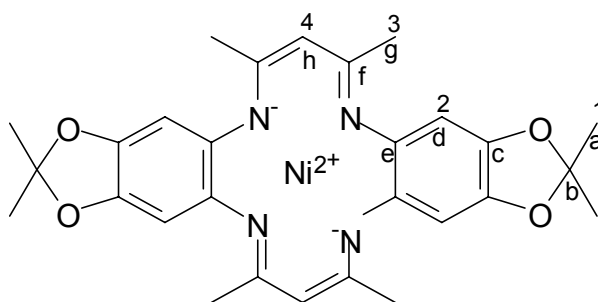
b) Darstellung von 2,2,6,8,12,12,16,18-Octamethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]-benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (17)

1.02 g (1.87 mmol) Ni(II)-2,2,6,8,12,12,16,18-octamethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]-benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulenid (**Ni-17**) wurden in 100 mL Ethanol aufgeschlämmt. In diese Aufschlämmung wurde bis zur Bildung eines deutlichen weißen Niederschlages trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und über Calciumchlorid getrocknet. Dieser Feststoff wurde daraufhin in 100 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung gegeben. Nach Zugabe einiger Milliliter Wasser fiel ein gelber Niederschlag aus, der abfiltriert und über Calciumchlorid im Vakuum getrocknet wurde.

Ausbeute: 0.91 g (1.86 mmol) 2,2,6,8,12,12,16,18-Octamethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]-benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**17**) (99%)

Charakterisierung der Produkte:

a) Ni(II)- 2,2,6,8,12,12,16,18-octamethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]-benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulenid (**Ni-17**)



Elementaranalysen: $C_{28}H_{30}N_4O_4Ni$ [545.26]

Elementaranalyse	C	H	N	Ni
Erw.	61.68	5.54	10.28	10.76
Gef.	61.51	5.58	10.16	10.94

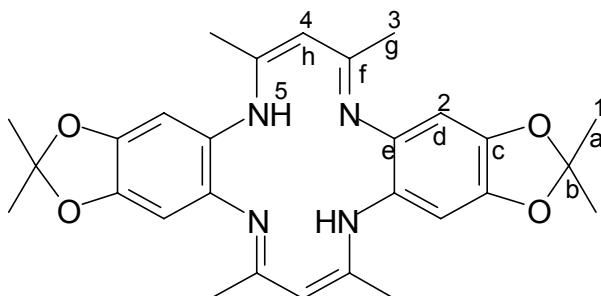
 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm]= 6.13 (s, 4 H, 2-H); 4.66 (s, 2 H, 4-H); 1.92 (s, 12 H, 3-H); 1.57 (s, 12 H, 1-H);

 ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm]= 153.88 (f); 141.73 (c); 141.64 (e); 117.93 (b); 111.15 (h); 102.28 (d); 25.61(a); 20.85 (g);

- b) 2,2,6,8,12,12,16,18-Octamethyl-5,14-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]-benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**17**)

Elementaranalysen: $C_{28}H_{32}N_4O_4$ [488.59]

Elementaranalyse	C	H	N
Erw.	68.83	6.60	11.47
Gef.	68.75	6.71	11.62

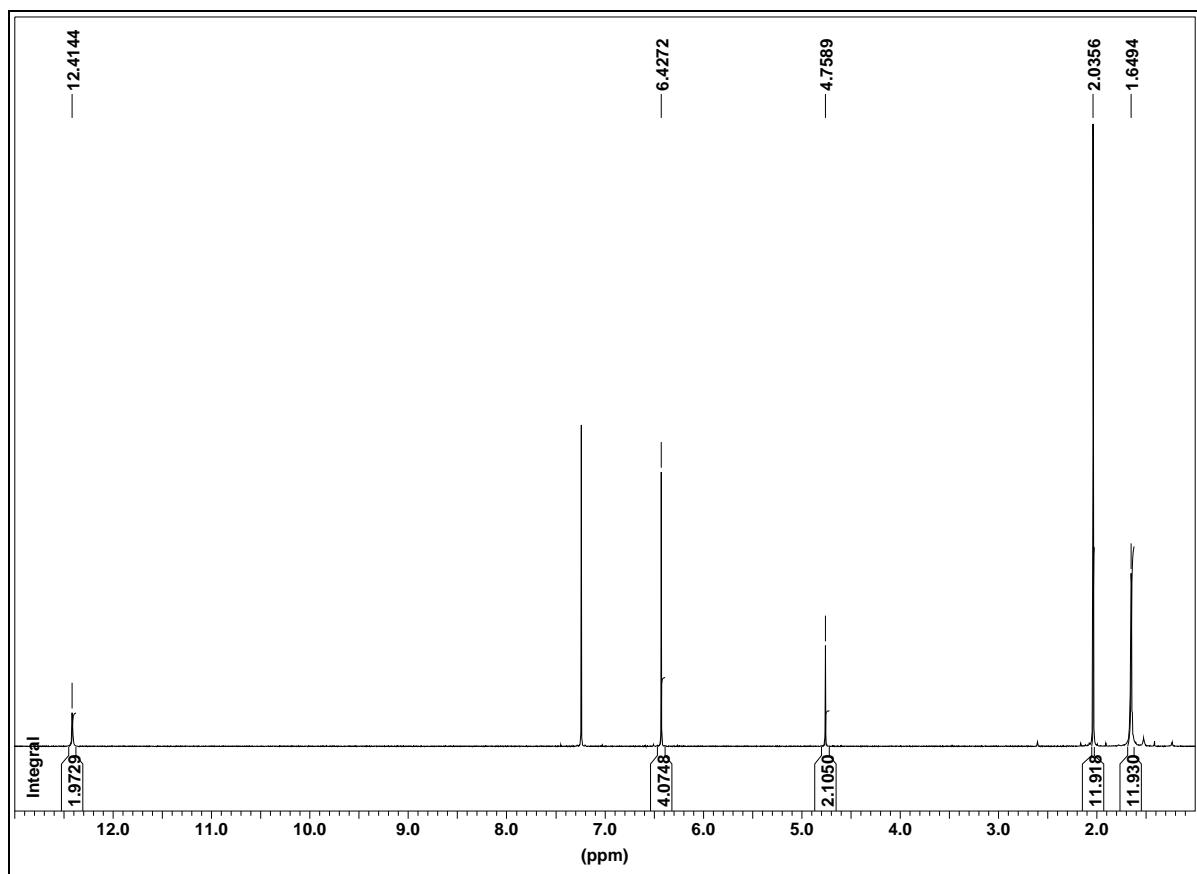


Abb. 43: ^1H -NMR-Spektrums (500 MHz, CDCl_3) von **17**

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 12.41 (s, 5-H, 2 H); 6.43 (s, 2-H, 4 H); 4.76 (s, 4-H, 2 H); 2.03 (s, 1-H, 12 H); 1.65 (s, 3-H, 12 H);

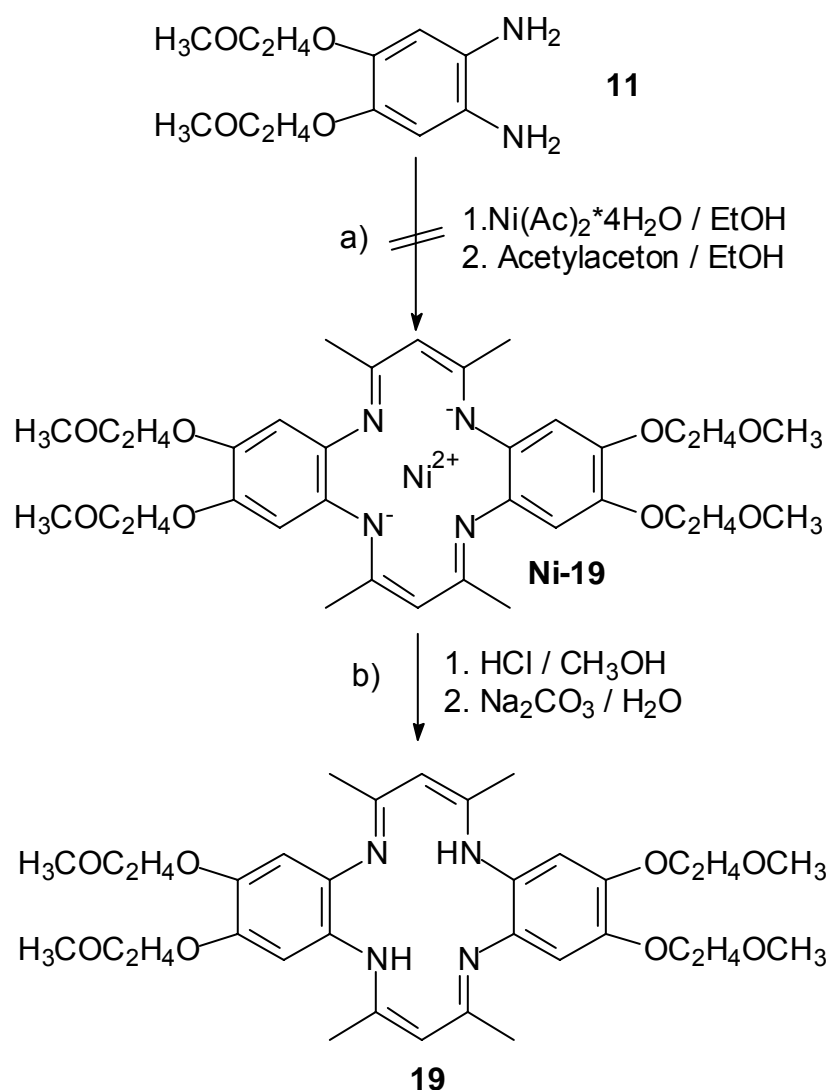
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm]= 158.83 (f); 143.28 (c); 131.78 (e); 117.94 (b); 104.00 (d); 97.09 (h); 25.76 (a); 20.85 (g);

UV-Vis (CHCl_3)

λ_{max} [nm (log ϵ)] = 340 (4.36)

7.4.9 Syntheseversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,3,11,12-tetra-(2-methoxyethoxy)-5,15-dihydro-dibenzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (**19**)^[analog 56]



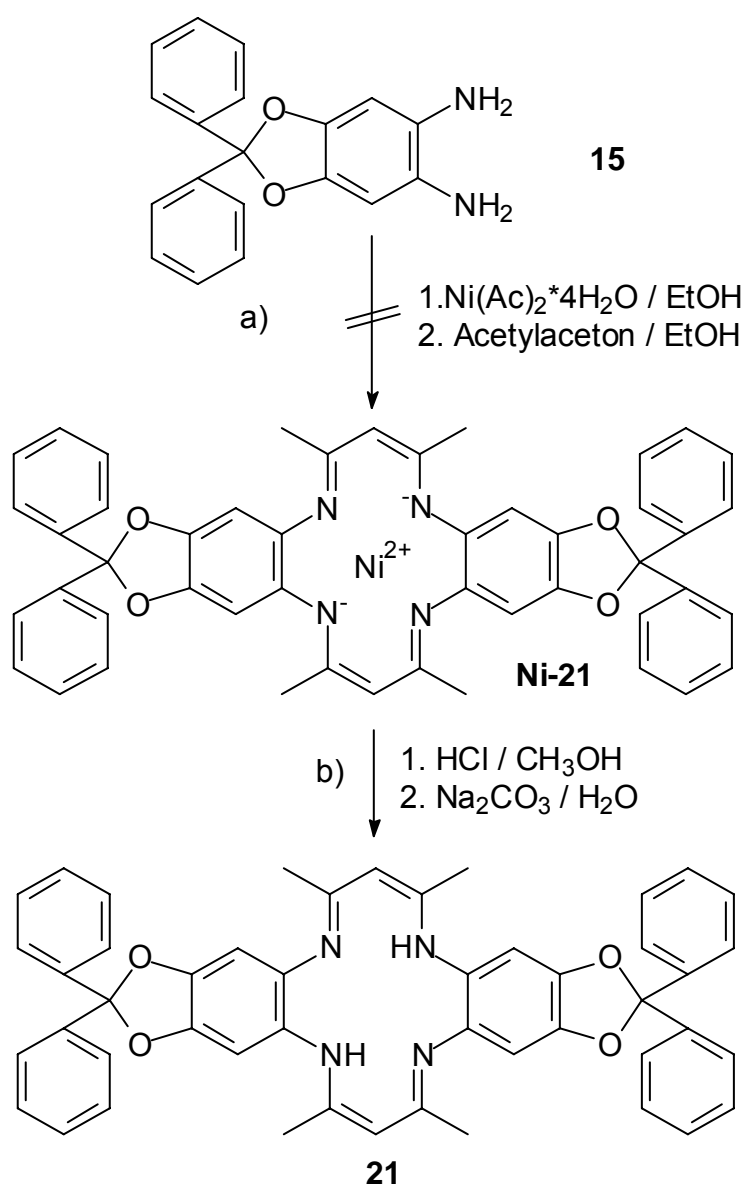
Die Synthese fand unter Verwendung getrockneter Lösungsmittel statt.

a)

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.90 mmol) 1,2-Bis-(2-methoxy-ethoxy)-4,5-diaminobenzol (**11**) in 2.00 mL Ethanol wurden 0.56 g (1.98 mmol) Nickel(II)acetat-tetrahydrat gegeben. Das Gemisch wurde anschließend 30 Minuten bei 50 °C gerührt. Danach wurde eine Lösung von 0.39 g (3.90 mmol) Acetylaceton (**40**) in einem mL Ethanol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 20 Stunden unter Rückfluss gerührt und danach 18 Stunden bei –18 °C stehen gelassen. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig Methanol_{abs.} gewaschen. Da

die 0.33 g Feststoff im ^1H -NMR-Spektrum nicht die erwarteten Produktsignale aufwiesen, wurde auf eine Fortsetzung der Synthese verzichtet.

7.4.10 Syntheseversuch von 6,8,15,17-Tetramethyl-2,2,12,12-tetraphenyl-5,15-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i]-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen (21)^[analog 56]



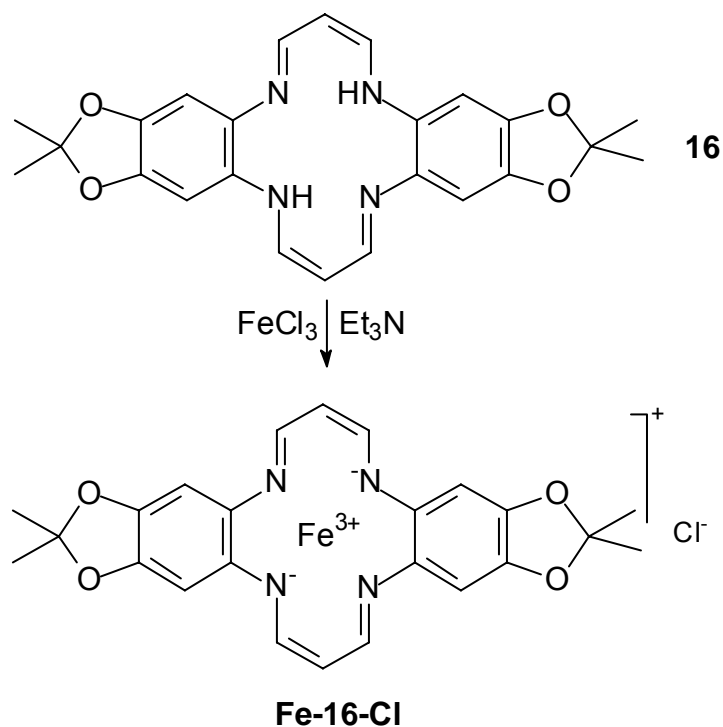
Die Synthese fand unter Verwendung getrockneter Lösungsmittel statt.

a)

5.72 g (18.8 mmol) 5,6-Diamino-2,2-diphenyl-benz-1,3-dioxol (**15**) wurden in 100 mL Ethanol gelöst, mit 2.38 g (8.35 mmol) Nickel(II)acetat-tetrahydrat versetzt und anschließend 30 Minuten bei 50 °C gerührt. Danach wurden 1.92 g (19.2 mmol) Acetylaceton (**40**) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend drei Tage bei Rückfluss gerührt und danach 18 Stunden bei –18 °C stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig Methanol gewaschen. Da die erhaltenen 2.76 g Feststoff im NMR-Spektrum nicht die erwarteten Produktsignale aufwiesen, wurde auf eine Fortsetzung der Synthese verzichtet.

7.5 SYNTHESEN UND SYNTHESEVERSUCHE DER KOMPLEXE

7.5.1 Syntheseversuch von Eisen(III)-2,2,12,12-Tetramethyl-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[*b*,*l*][1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-chlorid (**Fe-16-Cl**)^[71]

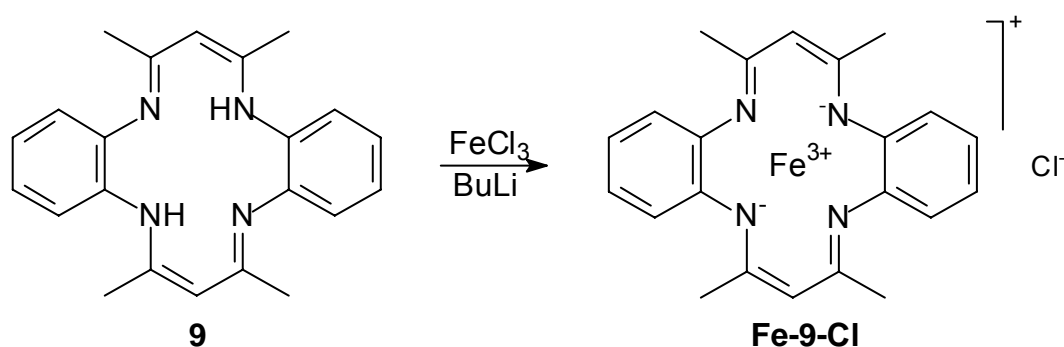


Die Synthese fand unter Schutzgasatmosphäre und Verwendung getrockneter und

entgaster Lösungsmittel statt.

Zu einer unter Rückfluss rührenden Lösung von 1.02 g (2.36 mmol) 2,2,12,12-Tetramethyl-5,15-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i][1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen (**16**) in 20 mL Chloroform wurde eine Lösung von 0.55 g (3.39 mmol) in 5.0 mL Methanol gegeben. Sofort nach Zugabe der Metallsalzlösung wurden 0.5 mL Triethylamin zugegeben. Danach wurde noch weitere 30 Minuten bei Rückfluss gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde der Feststoff abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol und Chloroform gewaschen und anschließend im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Die erhaltenen 0.50 g Feststoff hatten mit 13.95 % einen höheren Eisenanteil als die erwarteten 10.70 %. Des Weiteren konnte weder mit der FAB-Methode, noch mit der EI-Methode im MS das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Eine Veränderung der Reaktionszeit oder der Temperatur führte ebenso wenig zum gewünschten Produkt.

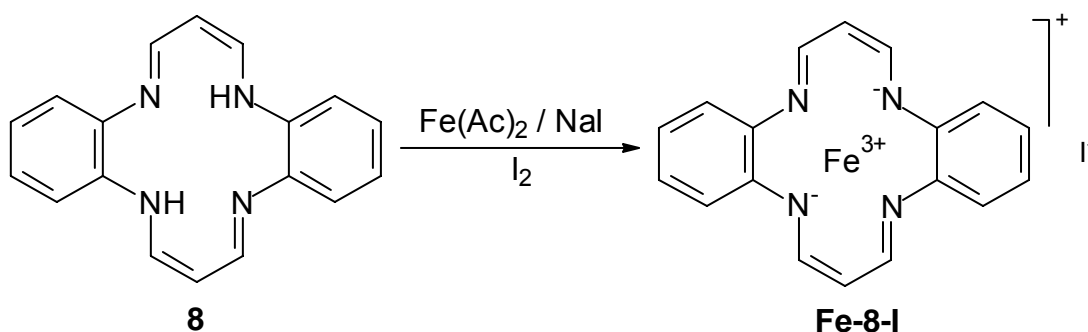
7.5.2 Syntheserversuch von Eisen(III)-6,8,15,17-Tetramethyl-dibenzo[b,]5,9,14,18-tetraaza [14]annulen-chlorid (**Fe-9-Cl**)^[72]



Die Synthese fand unter Schutzgasatmosphäre und Verwendung getrockneter und entgaster Lösungsmittel statt.

Zu einer Lösung von 0.50 g (1.45 mmol) 6,8,15,17-Tetramethyl-dibenzo-5,9,14,18-tetraaza[14]annulen (**9**) in 16 mL Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur 1.79 mL (1.63 M, 2.90 mmol) Butyllithium in Hexan gegeben und drei Stunden gerührt. Anschließend wurden 0.24 g (1.48 mmol) Eisen(III)-Chlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch daraufhin drei Stunden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nachdem das Gemisch 18 Stunden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ruhte, wurde der Feststoff abfiltriert, zweimal mit je fünf mL Methanol und zweimal mit je fünf mL Chloroform gewaschen. Daraufhin wurde der Feststoff im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Die erhaltenen 0.20 g Feststoff hatten einen, durch die AAS gemessenen, Eisenanteil von 10.05 %. Erwartet wurde aber ein Eisenanteil von 12.88 %. Des Weiteren konnte weder mit der FAB-Methode, noch mit der EI-Methode im MS das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Eine Variation der Reaktionszeit oder Temperatur führte ebenfalls nicht zum Produkt.

7.5.3 Eisen(III)-Dibenzo[*b*,*l*]-5,9,14,18-tetraaza[14]annulen-Iodid (**Fe-8-I**) ^[analog 73]



Die Synthese fand unter Schutzgasatmosphäre und Verwendung getrockneter und entgaster Lösungsmittel statt.

0.61 g (3.53 mmol) Eisen(II)-Acetat wurde in 150 mL Tetrahydrofuran in der Hitze gelöst und anschließend mit 0.62 g (4.14 mmol) Natriumiodid versetzt.

Dazu wurden innerhalb von 15 Minuten 50 mL 1.02 g (3.53 mmol) Dibenzo[*b*,*l*]-5,9,14,18-tetraaza[14]annulen (**8**) enthaltendes Tetrahydrofuran zugetropft.

Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch vier Stunden bei Rückfluss gerührt, danach mit 0.45 g (1.77 mmol) Iod in 3.0 mL Tetrahydrofuran versetzt und weitere 30 Minuten bei Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Tetrahydrofuran gewaschen und anschließend getrocknet.

Der Feststoff wurde mit Toluol bei Rückfluss 30 Minuten gerührt. Und danach heiß filtriert. Der Filtrerrückstand wurde 16 Stunden mit 50.0 mL Toluol kontinuierlich extrahiert, die Toluol-Lösung wieder 16 Stunden bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ stehen gelassen und der sich abscheidende schwarze Feststoff abfiltriert und über Paraffin getrocknet. (Schmp. $> 350\text{ }^{\circ}\text{C}$)

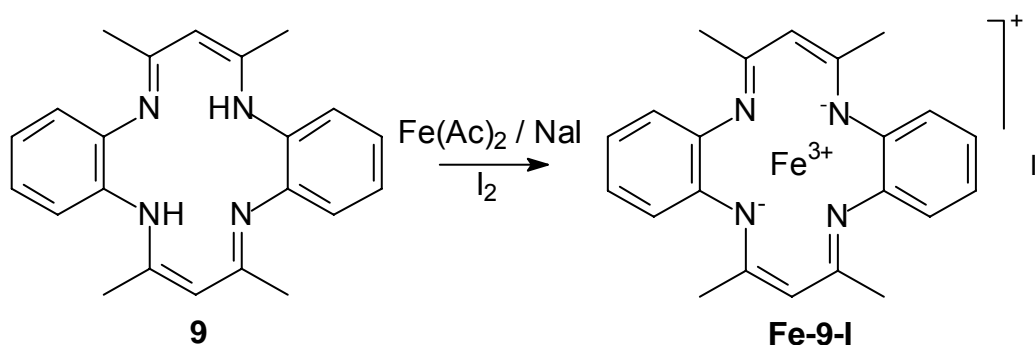
Ausbeute: 0.33 g (0.70 mmol) Eisen(III)-Dibenzo[*b*,*j*]-5,9,14,18-tetraaza
[14]annulen-Iodid (**Fe-8-I**) (20 %)

Charakterisierung des Produktes:

Elementaranalysen: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{FeI}$ [469.09]

	C	H	N	Fe
Erw.	46.09	3.01	11.94	11.91
Gef.	46.23	3.19	12.21	11.73

7.5.4 Eisen(III)-6,8,15,17-Tetramethyl-dibenzo[*b*,*l*]-5,9,14,18-tetraaza
[14]annulen-Iodid (**Fe-9-I**)^[analog 73]



Die Synthese fand unter Schutzgasatmosphäre und Verwendung getrockneter und entgaster Lösungsmittel statt.

1.02 g (5.87 mmol) Eisen(II)-acetat wurde in 150 mL Tetrahydrofuran in der Hitze gelöst, und anschließend mit 1.02 g (6.80 mmol) Natriumiodid versetzt.

Dazu wurden innerhalb von 15 Minuten 50.0 mL 2.00 g (5.8 mmol) 6,8,15,17-Tetramethyl-dibenzo-5,9,14,18-tetraaza[14]annulen (**9**) enthaltendes Tetrahydrofuran zugegeben. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch vier Stunden bei Rückfluss gerührt, danach mit 0.73 g (2.90 mmol) Iod in 3.0 mL Tetrahydrofuran versetzt und weitere 30 Minuten bei Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Tetrahydrofuran gewaschen und anschließend getrocknet.

Der Feststoff wurde mit Toluol bei Rückfluss eine halbe Stunde gerührt. Und danach heiß filtriert. Der Filterrückstand wurde für 16 Stunden mit 50.0 mL Toluol kontinuierlich extrahiert, die Toluol-Lösung wieder für 16 Stunden bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ stehen lassen, der sich abscheidende schwarze Feststoff abfiltriert und im Vakuum über Paraffin getrocknet. (Schmp. $> 350\text{ }^{\circ}\text{C}$)

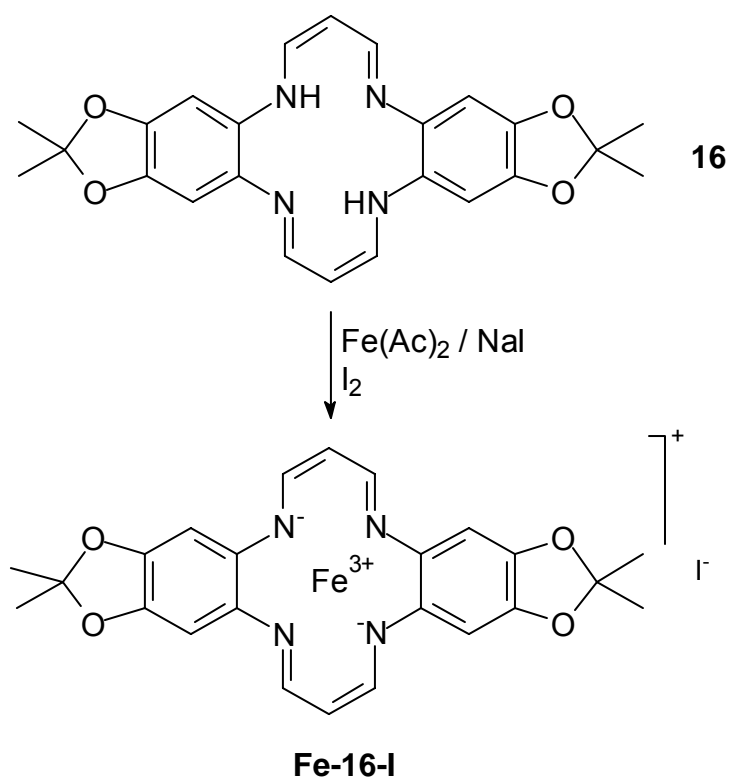
Ausbeute: 0.52 g (0.99 mmol) Eisen(III)-6,8,15,17-Tetramethyl-dibenzo-5,9,14,18-tetraaza[14]annulen-Iodid (**Fe-9-I**) (17 %)

Charakterisierung des Produktes:

Elementaranalysen: $C_{22}H_{22}N_4FeI$ [525.20]

	C	H	N	Fe
Erw.	50.31	4.22	10.67	10.63
Gef.	50.03	4.15	11.00	10.39

7.5.5 Eisen(III)-2,2,12,12-Tetramethyl-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i]
[1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-Iodid (**Fe-16-I**)^[analog 73]



Die Synthese fand unter Schutzgasatmosphäre und Verwendung getrockneter und entgaster Lösungsmittel statt.

0.46 g (1.06 mmol) 2,2,12,12-Tetramethyl-5,15-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5] benzo [b,i][1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen (**16**) 0.19 g (1.08 mmol) Eisen(II)-acetat und 0.20 g (1.34 mmol) Natriumiodid wurden in 7.0 mL Methanol in der Hitze gelöst und anschließend 30 Minuten bei Rückfluss gerührt.

Anschließend wurde eine Lösung von 0.06 g (0.24 mmol) Iod in 2.0 mL Methanol zugegeben und weitere 30 Minuten bei Rückfluss gerührt.

Nach langsamen Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert und erst mit wenig kaltem Methanol und danach mit Chloroform gewaschen.

Der Filtrerrückstand wurde für 16 Stunden mit 50.0 mL Toluol kontinuierlich extrahiert, die Toluol-Lösung wieder für 16 Stunden bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ stehen lassen, der sich abscheidende schwarze Feststoff abfiltriert und im Vakuum über Paraffin getrocknet. (Schmp. $> 350\text{ }^{\circ}\text{C}$)

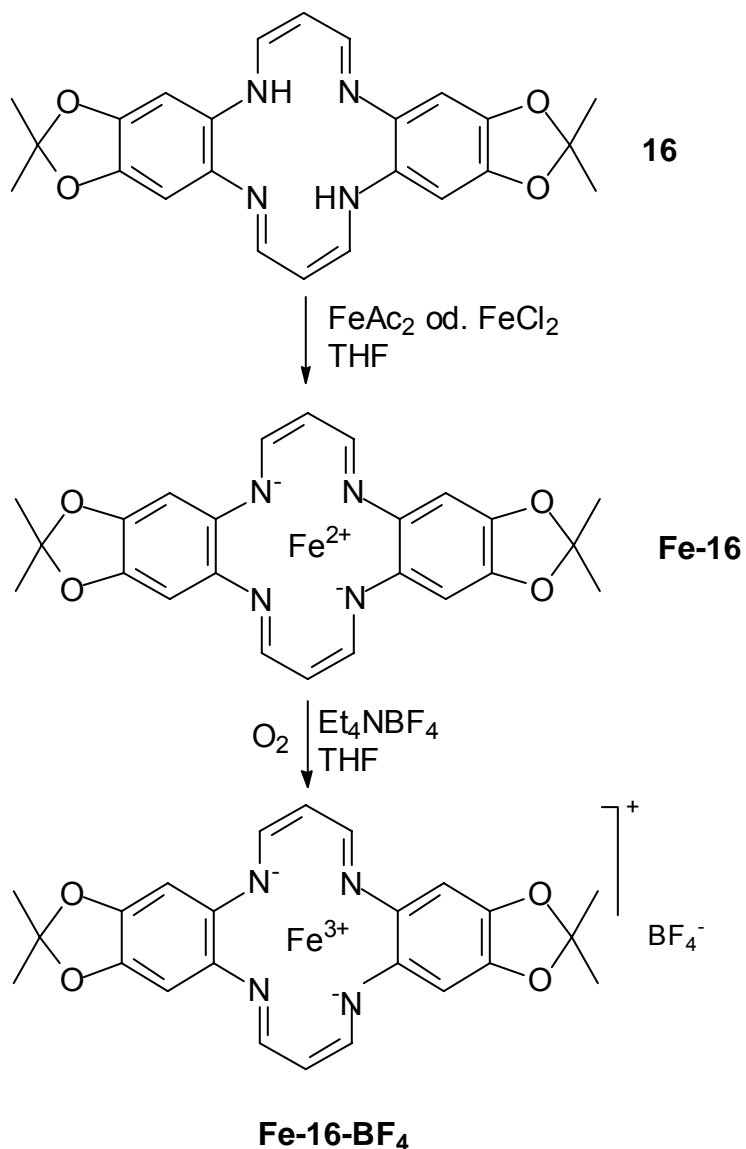
Ausbeute: 0.30 g (0.20 mmol) Eisen(III)-2,2,12,12-Tetramethyl-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i][1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-iodid (**Fe-16-I**) (46 %)

Charakterisierung des Produktes:

Elementaranalysen: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{FeI}$ [613.21]

	C	H	N	Fe
Erw.	47.01	3.62	9.14	9.11
Gef.	46.36	3.81	8.33	8.49

7.5.6 Eisen(III)-2,2,12,12-Tetramethyl-5,15-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i] [1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-tetrafluoroborat (**Fe-16-BF₄**)^[25,74]



Die Synthese fand unter Schutzgasatmosphäre und Verwendung getrockneter und entgaster Lösungsmittel statt.

Zu einer bei Rückfluss rührenden Lösung von 350.0 mg (809.2 μmol) 2,2,12,12-Tetramethyl-5,15-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i][1,4,8,11]-tetraaza-[14]-annulen (**16**) in 25.0 mL Tetrahydrofuran_{abs.} wurde eine heiße Lösung von 120.0 mg (948.3 μmol) Eisen(II)-chlorid in 15.0 mL Tetrahydrofuran gegeben. Nach 20 Minuten

Rühren unter Rückfluss wurde die Lösung heiß filtriert. Das Filtrat wurde mit 205.8 mg (948.3 μmol) Tetraethylammonium-tetrafluoroborat versetzt. Anschließend wurde 180 Minuten Luft_{synth.} eingeleitet. Das Gemisch wurde daraufhin 20 Stunden bei -18 °C ruhen gelassen und danach filtriert. Der im Vakuum über Calciumchlorid getrocknete schwarze Feststoff war die gesuchte Verbindung. (Smp. >350 °C)

Ausbeute: 223.6 mg (390.1 μmol) Eisen(III)-2,2,12,12-Tetramethyl-5,15-dihydro-di-1,3-dioxolo-[4',5':4,5]benzo[b,i][1,4,8,11]-tetraaza[14]annulen-tetrafluoroborat
(**Fe-16-BF₄**) (48 %)

Charakterisierung des Produktes:

Elementaranalysen: C₂₄H₂₂N₄O₄FeBF₄ [573.11]

	C	H	N	Fe
Erw.	50.30	3.87	9.78	9.74
Gef.	50.29	4.23	9.43	9.56

7.6 SAUERSTOFFMESSUNGEN MIT EINER CLARK-ELEKTRODE

Die Sauerstoffkonzentration der zu untersuchenden Probenlösung wurde über die Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks mittels einer gassensitiven Elektrode polarografisch bestimmt.

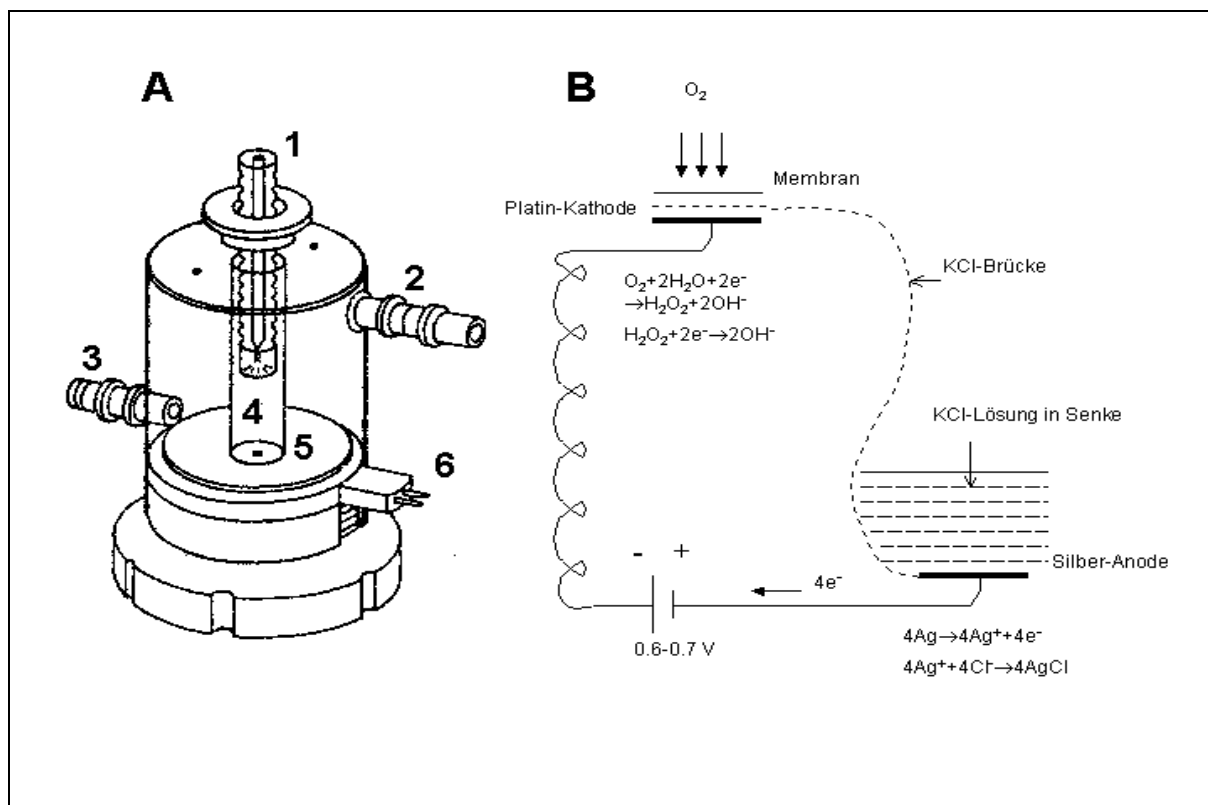
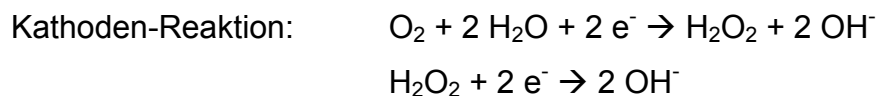


Abb. 44: Schematische Darstellung der Messzelle A (1: höhenverstellbarer Stempel mit konisch auslaufender Kapillare zur Regulierung des Reaktionsvolumens, des Gasaustausches mit der Atmosphäre sowie der Verhinderung von Verwirbelungen, 2: Wassereinlass zur Temperaturregelung, 3: Wasserauslass, 4: Reaktionsraum mit definiertem Volumen, 5: Elektrode, 6: Kabelanschluss) sowie der Elektrodenreaktionen der Clark-Elektrode B ^[8].

Die Elektrode besteht zum einen aus einer Platin-Katode (2 mm Durchmesser) und einer sie umschließenden Silber-Anode. Beide sind durch eine Elektrolytbrücke (Ein in 1,5 M Kaliumchloridlösung getauchtes Zigarettenspapier) miteinander verbunden. Dieser Elektrodenraum wird durch eine 12 µm Teflonmembran, welche mit einer konstanten Gleichspannung von 750 mV polarisiert wird, umschlossen und somit vom Reaktionsraum ($V_R = 0,2 \text{ mL}$ bis 2 mL) getrennt.

Diffundiert Sauerstoff nun durch diese Membran, wird dieser durch einen Vier-Elektronen-Mechanismus reduziert.



Der so erzeugte Strom ist proportional der Sauerstoffkonzentration und kann mit dieser korreliert werden.

Zur Auswertung wurden analoge Datenschreiber (Plotter) oder Computer verwendet. Bei letzterem fand die Datenaufnahme mit Hilfe einer speziellen A/D-Wandlerkarte und der graphischen Messoberfläche DigiS[®] statt.

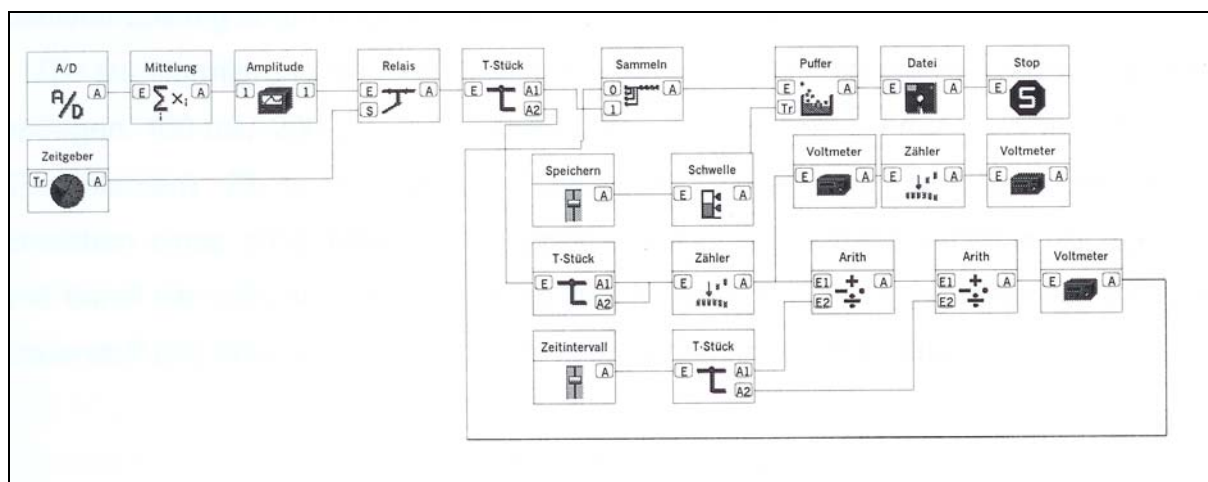


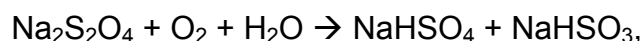
Abb. 45: Blockschaltbild zur Steuerung des Messvorgangs während der Sauerstoff-Untersuchungen mit einer Clark-Elektrode unter Verwendung der graphischen Messoberfläche DigiS[®]

Aufgrund der Elektrodenprozesse, sowie der verwendeten Substanzen muss die Elektrode täglich neu präpariert und kalibriert werden.

Die Elektrodenoberflächen werden mit fein granuliertem Aluminiumoxid poliert, anschließend wird ein Tropfen 1.5 M Kaliumchloridlösung aufgebracht. Danach wird

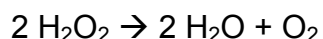
ein saugfähiges zurechtgeschnittenes Papier (Zigarettenpapier), welches als Elektrolytbrücke fungieren wird, sowie ein zurechtgeschnittenes Stück Teflonmembran mittels eines kleinen O-Rings unter Zuhilfenahme eines speziellen Applikators so fixiert, dass die Elektrode faltenfrei bespannt wird. Daraufhin wird die Anodenmulde mit 1.5 M Kaliumchlorid-Lösung befüllt, und die Messzelle entsprechend Abbildung 44 B zusammengesetzt.

Die Kalibrierung findet statt, in dem im Reaktionsraum zu 0.5 mL bidestilliertem Wasser eine Spatelspitze Natriumdithionit gegeben wird. Entsprechend der Reaktion,



wird der im Wasser gelöste Sauerstoff verbraucht, und der Nullwert am Gerät eingestellt.

Die Aufnahme einer Eichgeraden erfolgt durch Zugabe von 1 μL Rinderleberkatalase zu 1 mL Phosphat-Puffer-Lösung ($\text{pH} = 7.2$) unterschiedlicher Wasserstoffperoxidkonzentration (zwischen 10 μM und 500 μM). Da Rinderleberkatalase Wasserstoffperoxid entsprechend folgender Stöchiometrie vollständig in Wasser und Sauerstoff zersetzt.



8. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. Richter, V. Gogvadze, R. Laffranchi, R. Schlappbach, M. Schweizer, M. Suter, P. Walter, M. Yafee, *Biochem. Biophys. Acta* **1995**, 1271, 67 – 74.
- [2] S. J. Lippard, J. M. Berg, *Bioanorganische Chemie*, 1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1995**.
- [3] E. F. Elstner, *Der Sauerstoff*, 1. Aufl. Wissenschaftsverlag Mannheim, **1990**.
- [4] S. Singh, H. Khodr, M. I. Taylor, R. C. Hider, *Biochem. Soc. Symp.* **1993**, 61, 127 – 137.
- [5] F. Du, X.-A. Mao, D.-F. Li, Z. R. Liao, *Polyhedron* **1999**, 18, 2327 – 2330.
- [6] J. L. Pierre, I. Gautier-Luneau, *Biometals* **2000**, 13, 91 – 96.
- [7] J. L. Pierre, M. Fontecave, *Biometals* **1999**, 12, 195 – 199.
- [8] S. Autzen, *Entwicklung von Katalase- und Superoxiddismutase-Mimetika auf Basis makrozyklischer Komplexe*, Dissertation, Universität Essen, **2001**.
- [9] F. W. Küster, *Rechentafel für die chem. Analytik*, 104. Bearbeitete Auflage, de Gruyter Verlag Berlin, **1993**.
- [10] F. Petrat, H. de Groot, U. Rauen ; *Arch. Bioch. Biophys.* **2000**, 376, 74 – 81.
- [11] U. Testa, *Proteins of iron metabolism*, CRC Press LLC, **2002**.
- [12] P. G. Whittaker, T. Lind, J. C. Williams, *Brit. J. Nutr.* **1991**, 65, 457 – 463.
- [13] C. E. Carpenter, A. W. Mahoney, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **1992**, 31, 333 – 367.
- [14] H. Lodish et al., *Molekulare Zellbiologie*, Übers. L. Träger et al., 2. Aufl., Berlin, de Gruyter, **1996**.
- [15] S. R. Lynch, J. D. Cook, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1980**, 355, 32 – 40.
- [16] E. T. Champagne; *J. Am. Coll. Nutr.* **1988**, 6, 499 – 509.
- [17] M. Brune, L. Rossander , L Halberg; *Eur. J. Clin. Nutr.* **1989**, 43, 547 – 559.
- [18] J. L. Greger, *Nutritional Bioavailability of Iron*, C. E. Kies, Washington, American Chemical Society, 107 – 127, **1982**.
- [19] T. A. Prather, D. D. Miller, *J. Nutr.* **1992**, 122, 327 – 332.
- [20] C. Urel, M. E. Conrad, *Sem. Hematol.* **1998**, 35, 27 – 34.
- [21] M. S. Wheby, G. E. Suttle, K. T. Ford, *Gastroenterology* **1970**, 58, 647 – 654.
- [22] O. Loew, *US. Dept. of Agri. Repts.* **1900**, 65, 5 – 17.
- [23] M. Zámocký, F. Koller; *Prog. Biophys. Mol. Biol.*; **1999**, 72, 19 – 66.
- [24] P. Nicholls, I. Fita, P. C. Loewen, *Adv. Inorg. Chem.* **2001**, 51, 51 – 106.

- [25] A. C. Melnyk, N. K. Kildahl, A. R. Rendina, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3232-3240.
- [26] B. K. Vainshtein, W. R. Melik-Adamyan., V. V. Barynin, A. A. Vagin, A. I. Grebenko, V. V. Borisov, K. S. Bartels, I. Fita, M. G. Rossmann, *J. Mol. Biol.* **1986**, 188, 49-61.
- [27] I. Fita, M. G. Rossmann, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1985**, 82, 1604-1608.
- [28] H. N. Kirkmann, M. Rolfo, A. M. Ferraris, G. F. Gaetani; *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 20, 13908-13914.
- [29] B. Halliwell, J. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd Ed., Oxford University Press, **1999**.
- [30] R. K. Bonnichsen, B. Chance, H. Theorell, *H. Acta Chem. Scan.* **1947**, 1, 685 – 690.
- [31] P. Nicholls, *Biochim. Biophys. Acta* **1964**, 81, 479 – 487.
- [32] H. N. Kirkman, G. F. Gaetani, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, 81, 4343 – 4358.
- [33] A. Hillar, P. Nicholls, *FEBS Lett.* **1992**, 314, 179 – 182.
- [34] L. P. Olson, T. C. Bruice, *Biochem.* **1995**, 34, 7335 – 7347.
- [35] W. G. Barb, *Trans. Faraday Soc.* **1951**, 47, 462 – 500.
- [36] B. Ensing, F. Buda, P. Blöchl, E. J. Baerends, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2977 – 2979.
- [37] M. L. Kremer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, 1, 3595 – 3605.
- [38] F. Gozzo, *J. Mol. Cat.* **2001**, 171, 1 – 22.
- [39] M. Fontecave, J. L. Pierre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 77 -85.
- [40] R. C. Jarnagin, J. H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 6477 – 6481.
- [41] A. Robert, B. Looock, M. Momenteau, B. Meunier, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 706 – 711.
- [42] C. J. Cairns, R. A. Heckman, A. C. Melnyk, W. M. Davis, D. H. Busch, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 2505 – 2510.
- [43] S. Autzen, H.-G. Korth, H. de Groot, R. Sustmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3119 – 3125.
- [44] J. T. Groves, K. Shalyaev, J. Lee in *The Porphyrin Handbook* ; Academic Press, New York, **2000**, Vol. 4, 17 – 40.
- [45] Z. Gross, S. Nimri, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1731 – 1732.

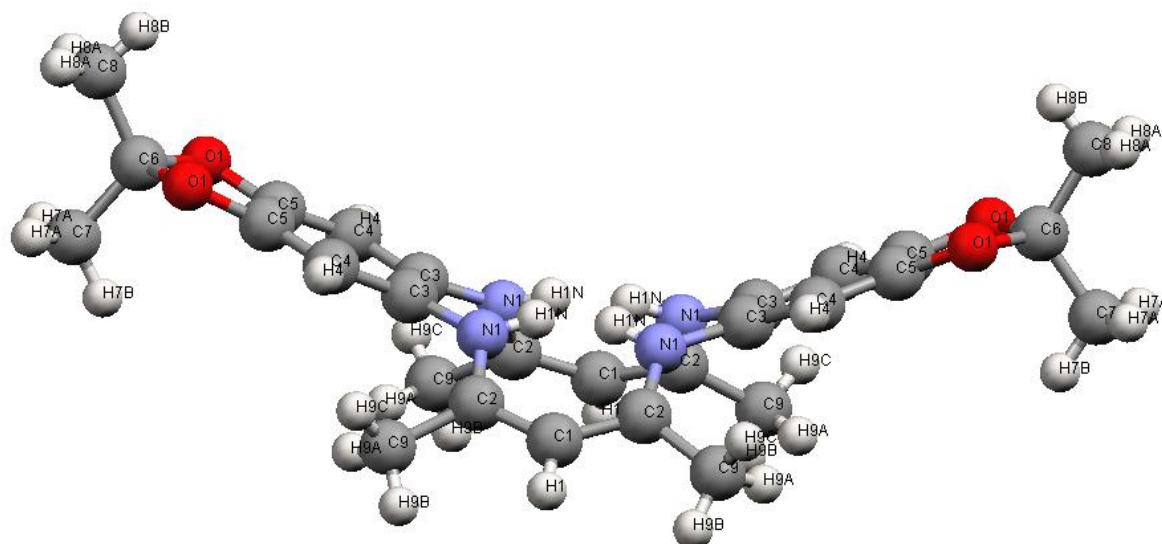
- [46] K. Czarnecki, S. Nimri, Z. Gross, L. M. Proniewics, J. R. Kincaid, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2929 – 2935.
- [47] W. Nam, M. H. Lim, S.-Y. Oh, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 5572 – 5575.
- [48] T. Wolter, W. Meyer-Klaucke, M. Mütter, D. Mandon, H. Winkler, A. X. Trautwein, R. Weiss, *J. Inorg. Biochem.* **2000**, 78, 117 – 122.
- [49] E. Matsui, Y. Naruta, F. Tani, Y. Shimazaki, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 24, 2850 – 2853.
- [50] C. A. Grapperhaus, B. Mienert, E. Bill, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 5306 – 5317.
- [51] J.-U. Rohde, J.-H. In, M. H. Lim, W. W. Brennessel, M. R. Bukowski, A. Stubna, E. Münck, W. Nam, L. Que jr., *Science* **2003**, 299, 1037 – 1039.
- [52] M. H. Lim, J.-U. Rohde, A. Stubna, M. R. Bukowski, M. Costas, R. Y. N. Ho, E. Münck, W. Nam L. Que jr., *Proc. Nat. Ac. Sc. USA* **2003**, 100, 3665 – 3670.
- [53] R. Y. N. Ho, G. Roelfes, B. L. Feringa, L. Que jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 264 – 265.
- [54] Y. Zang, J. Kim, Y. Dong, E. C. Wilkinson, E. H. Appelman, L. Que jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4197 – 4205.
- [55] H. Hiller, P. Dimroth, H. Pfitzner, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 717, 137 – 147.
- [56] F. L'Eplattenier, A. Pugin, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 917 – 929.
- [57] V. L. Goedken, Y.-A. Park, *J. C. S. Chem. Com.* **1975**, 214 – 215.
- [58] Y. Nishida, A. Sumita, K. Hayashida, H. Ohshima, S. Kida, Y. Maeda, *J. Coord. Chem.* **1979**, 9, 161 – 166.
- [59] S. X. Cai, S. M. Kher, Z.-L. Zhou, V. Ilyin, S. A. Espitia, M. Tran, J. E. Hawkinson, R. M. Woodward, E. Weber, J. F. W. Keana, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 730 – 738.
- [60] Z. Budesinsky, A. Valenta, *Coll. Czech. Chem. Com.* **1971**, 34, 767 – 771.
- [61] D. F. Page, R. O. Clinton, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 218 – 226.
- [62] G. de Sloof, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1935**, 54, 995 – 1010.
- [63] Z. Budesinsky, A. Valenta, *Coll. Czechosl. Chem Comm.* **1971**, 36, 2527 – 2539.
- [64] H. van Erp, *Chem. Ber.* **1931**, 64, 2813 – 2815.
- [65] St. Bengtsson, Th. Högberg, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4549 – 4553.
- [66] K. K. Ogilvie, E. A. Thompson, M. A. Quilliam, J. B. Westmore, *Tetrahedron Letters* **1974**, 35, 2865 – 2868.

- [67] M. G. Veliev, M. Guseinov, *Synthesis* **1980**, 461.
- [68] J. C. Sauer, *Org. Synth. Coll.* **1963**, 4, 813 – 815.
- [69] E. C. Constable, *Metals and Ligand Reactivity*, 1. Aufl. Ellis Horwood Lmted. Sussex, **1990**.
- [70] E. G. Jäger, *Z. anorg. Allg. Chem.* **1966**, 364, 177 -179.
- [71] W. H. Woodruff, R. W. Pastor, J. C. Dabrowiak, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7999 – 8006.
- [72] A. Klose, J. Hesschenbrouck, E. Solari, M. Latronico, C. Floriani, N. Re, A. Chiesi-Villa, C. Rivolli, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 591, 45 – 62.
- [73] E. G. Jäger, H. Keutel, M. Rudolph, B. Krebs, F. Wiesemann, *Chem. Ber.* **1995**, 503 – 514.
- [74] J. L. Karn, D. H. Bush, *Inorg. Chem.* **1969**, 8, 1149 – 1153.
- [75] V. L. Goedken, J. J. Pluth, S.-M. Peng, B. Bursten, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 8014 – 8021.
- [76] E. Sister, V. Gottfried, M. Japon, M. Kraftory, Z. Dori, H. B. Gray, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 600.
- [77] S. Bell, J. A. Crayston, T. J. Dines, S. B. Ellahi, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 5252 – 5260.
- [78] M. Gouterman, *J. Mol. Spectrosc.* **1961**, 6, 138 – 143.
- [79] A. Rosa, G. Ricciardi, F. Leij, Y. Chizov, *Chem. Phys.* **1992**, 161, 127 – 130.
- [80] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. überarb. Aufl., G. Thieme Verlag Stuttgart **1991**.
- [81] L. Czuchajowski, M. Morra, E. Kubaszewski, T. Malinski, *J. HeterocyclicChem.* **1992**, 29, 1417 – 1422.
- [82] F. C. Elroy, J. C. Dabrowiak, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7112 – 7113.
- [83] C. L. Bailey, R. D. Bereman, D. P. Rillema, R. Nowak, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 3956 – 3960.
- [84] C. L. Bailey, R. D. Bereman, D. P. Rilleman, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3149 – 3153.
- [85] E. F. Holleman, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, 91. – 100. Verb. u. stark erw. Aufl., de Gruyter **1985**.
- [86] T. Ikueue, Y. Ohgo, T. Yamaguchi, M. Takahashi, M. Takeda, M. Nakamura, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2687 – 2690.

- [87] Y. Zang, T. E. Elgren, Y. Dong, L. Jr. Que, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 811-817.
- [88] G. Palmer, in *Iron Porphyrins, Part III*, A. B. P. Lever, H. B. Gray (Eds) Addison-Wesley, Publ. Co., London **1983**.
- [89] W. S. Szulbinski, *Polish J. Chem.* **2000**, 74, 109 – 124.
- [90] E.-G. Jäger, H. Keutel, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 3512 – 3519.
- [91] J. Paschke, M. Kirsch, H.-G. Korth, H. de Groot, R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11099 – 11100.
- [92] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1990**.
- [93] G. Tachiev, J. A. Roth, A. R. Bowers, *Int. J. Chem Kinet.* **2000**, 32, 24 – 35.
- [94] C. E. Richeson, P. Mulder, V. W. Bowry, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7211 – 7219.
- [95] D. J. Young, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 425 – 430.
- [96] Z. Starcuk, K. Bartusek, *J. Magn. Reson. Ser. A* **1994**, 110, 24 – 31.
- [97] E. Finkenstein, G. M. Rosen, E. J. Rauckman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4994 – 4999.
- [98] M. Lehning, M. Kirsch, H.-G. Korth, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 4275 – 4287.
- [99] M. M. Mossoba, K. Makino, P. Riesz, R. C. Perkins jr., *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 4717 – 4723.
- [100] D. Veltwisch, E. Jonata, K.-D. Asmus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 146 – 153.
- [101] Autorenkollektiv, *Organikum*, 19. bearb. und erw. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Leipzig, **1993**.
- [102] S. Herzog, J. Dehnert, *Z. Chem.*, **1964**, 4, 1 – 11.

Anhang

Daten der Röntgenstrukturanalyse:



17

Crystal Data and structure refinement for tmtstpc (**17**):

Identification code	tmtstpc
Empirical formula	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₄
Formula weight	488.58 Da
F(000)	1040
Temperature	203(2) K
Crystal colour	Dark red
Wavelength	0.71073 Å
Space group	Cmcm
Unit cell dimensions	$a = 13.337(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.0167(15)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 18.965(3)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	$2533.6(7)$ Å ³
Z	4

Atomic coordinates and used symmetry operation:

Number	Base Atom	Xorth	Yorth	Zorth	Symm. op.
1	O1	5.508	1.834	8.328	x,y,z
2	N1	5.310	3.697	12.883	x,y,z
3	H1N	5.642	3.456	13.630	x,y,z
4	C1	3.794	4.945	14.224	x,y,z
5	H1	3.106	5.600	14.224	x,y,z
6	C2	4.303	4.563	12.968	x,y,z
7	C3	5.961	3.304	11.696	x,y,z
8	C4	5.247	2.832	10.573	x,y,z
9	H4	4.252	2.810	10.569	x,y,z
10	C5	5.973	2.392	9.497	x,y,z
11	C6	6.669	1.747	7.453	x,y,z
12	C7	6.668	2.942	6.533	x,y,z
13	H7A	5.932	2.864	5.985	x,y,z
14	H7B	6.668	3.818	7.032	x,y,z
15	C8	6.668	0.411	6.765	x,y,z
16	H8A	5.987	0.274	6.266	x,y,z
17	H8B	6.669	-0.243	7.334	x,y,z
18	C9	3.717	5.230	11.745	x,y,z
19	H9A	4.428	5.468	11.132	x,y,z
20	H9B	3.240	6.028	12.012	x,y,z
21	H9C	3.105	4.620	11.307	x,y,z
22	C2	4.303	4.563	15.479	x,y,1.5-z
23	C3	7.376	3.304	11.696	1-x,y,z
24	C5	7.364	2.392	9.497	1-x,y,z
25	O1	7.829	1.834	8.328	1-x,y,z
26	H7A	7.405	2.864	5.985	1-x,y,z
27	H8A	7.350	0.274	6.266	1-x,y,z
28	O1	5.508	1.834	20.120	x,y,1.5-z
29	N1	5.310	3.697	15.564	x,y,1.5-z
30	H1N	5.642	3.456	14.817	x,y,1.5-z
31	C3	5.961	3.304	16.752	x,y,1.5-z
32	C4	5.247	2.832	17.874	x,y,1.5-z

33	H4	4.252	2.810	17.878	x,y,1.5-z
34	C5	5.973	2.392	18.951	x,y,1.5-z
35	C6	6.669	1.747	20.995	1-x,y,1.5-z
36	C7	6.669	2.942	21.914	1-x,y,1.5-z
37	H7A	5.932	2.864	22.462	x,y,1.5-z
38	H7B	6.669	3.818	21.415	1-x,y,1.5-z
39	C8	6.669	0.411	21.682	1-x,y,1.5-z
40	H8A	5.987	0.274	22.181	x,y,1.5-z
41	H8B	6.669	-0.243	21.114	1-x,y,1.5-z
42	C9	3.717	5.230	16.702	x,y,1.5-z
43	H9A	4.428	5.468	17.315	x,y,1.5-z
44	H9B	3.240	6.028	16.435	x,y,1.5-z
45	H9C	3.105	4.620	17.141	x,y,1.5-z
46	C3	7.376	3.304	16.752	1-x,y,1.5-z
47	C5	7.364	2.392	18.951	1-x,y,1.5-z
48	N1	8.027	3.697	12.883	1-x,y,z
49	H1N	7.695	3.456	13.630	1-x,y,z
50	C1	9.543	4.945	14.224	1-x,y,1.5-z
51	H1	10.231	5.600	14.224	1-x,y,1.5-z
52	C2	9.034	4.563	12.968	1-x,y,z
53	C4	8.090	2.832	10.573	1-x,y,z
54	H4	9.085	2.810	10.569	1-x,y,z
55	C9	9.620	5.230	11.745	1-x,y,z
56	H9A	8.909	5.468	11.132	1-x,y,z
57	H9B	10.097	6.028	12.012	1-x,y,z
58	H9C	10.232	4.620	11.307	1-x,y,z
59	O1	7.829	1.834	20.120	1-x,y,1.5-z
60	N1	8.027	3.697	15.564	1-x,y,1.5-z
61	H1N	7.695	3.456	14.817	1-x,y,1.5-z
62	C2	9.034	4.563	15.479	1-x,y,1.5-z
63	C4	8.090	2.832	17.874	1-x,y,1.5-z
64	H4	9.085	2.810	17.878	1-x,y,1.5-z
65	H7A	7.405	2.864	22.462	1-x,y,1.5-z
66	H8A	7.350	0.274	22.181	1-x,y,1.5-z

67	C9	9.620	5.230	16.702	1-x,y,1.5-z
68	H9A	8.909	5.468	17.315	1-x,y,1.5-z
69	H9B	10.097	6.028	16.435	1-x,y,1.5-z
70	H9C	10.232	4.620	17.141	1-x,y,1.5-z

Bond lengths [Å]:

Atom1	Atom2	Length
O1	C5	1.376
O1	C6	1.456
N1	H1N	0.852
N1	C2	1.331
N1	C3	1.410
C1	H1	0.950
C1	C2	1.408
C2	C9	1.511
C3	C4	1.412
C4	H4	0.995
C4	C5	1.371
C6	C7	1.508
C6	C8	1.502
C7	H7A	0.921
C7	H7B	1.008
C8	H8A	0.856
C8	H8B	0.867
C9	H9A	0.968
C9	H9B	0.968
C9	H9C	0.969
C1	C2	1.408
C3	C3	1.415
C5	C5	1.390
C6	O1	1.456
C7	H7A	0.921
C8	H8A	0.856

O1	C5	1.376
O1	C6	1.456
N1	H1N	0.852
N1	C2	1.331
N1	C3	1.410
C2	C9	1.511
C3	C4	1.412
C4	H4	0.995
C4	C5	1.371
C6	C7	1.508
C6	C8	1.502
C7	H7A	0.921
C7	H7B	1.008
C8	H8A	0.856
C8	H8B	0.867
C9	H9A	0.968
C9	H9B	0.968
C9	H9C	0.969
C3	C3	1.415
C5	C5	1.390
O1	C5	1.376
N1	H1N	0.852
N1	C2	1.331
N1	C3	1.410
C1	H1	0.950
C1	C2	1.408
C2	C9	1.511
C3	C4	1.412
C4	H4	0.995
C4	C5	1.371
C9	H9A	0.968
C9	H9B	0.968
C9	H9C	0.969
O1	C5	1.376

O1	C6	1.456
N1	H1N	0.852
N1	C2	1.331
N1	C3	1.410
C1	C2	1.408
C2	C9	1.511
C3	C4	1.412
C4	H4	0.995
C4	C5	1.371
C7	H7A	0.921
C8	H8A	0.856
C9	H9A	0.968
C9	H9B	0.968
C9	H9C	0.969

Lebenslauf

Name: Baute geb. Paschke

Vorname: Jörg

Geburtstag: 09.02.1966

Geburtsort: Bochum

Familienstand: verheiratet

Kinder: 1 Tochter

1972 – 1976 Grundschule Recklinghausen

1976 – 1978 Hauptschule in Recklinghausen

1978 – 1986 Aufbaugymnasium – Freiherr vom Stein – Recklinghausen

1986 – 1992 Studium des Faches Chemie (Diplom) an der Ruhruniversität Bochum

1992 Wechsel zur Universität Essen, Vordiplom

1999 Abschluss des Studiums mit dem Diplom
Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Universität Essen unter Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. R. Sustmann

1999 – 2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Essen
Durchführung der Promotionsarbeit am Institut für Organische Chemie der Universität Duisburg - Essen (Standort Essen) unter Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. R. Sustmann in Kooperation mit dem Institut für Physiologische Chemie unter Leitung von Prof. Dr. Dr. H. de Groot am Universitätsklinikum Essen

2004 Technischer Kundenberater für den Bereich Chromatographie der Firma Phenomenex mit Sitz in Aschaffenburg

23.12.2004 Abschluss des Promotionsverfahrens mit der Disputation